



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**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 der oberen und der schwarzen Aufschrift „2,3 mg“ auf der unteren Kapselhälfte.

NINLARO 3 mg Hartkapseln  
 Hellgraue Hartkapsel aus Gelatine der Größe 4, mit der Bezeichnung „Takeda“ auf der oberen und der schwarzen Aufschrift „3,0 mg“ auf der unteren Kapselhälfte.

NINLARO 4 mg Hartkapseln  
 Hellorangefarbene Hartkapsel aus Gelatine der Größe 3, mit der Bezeichnung „Takeda“ auf der oberen und der schwarzen Aufschrift „4,0 mg“ auf der unteren Kapselhälfte.

**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 NINLARO 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.

**Dosierungsschema: NINLARO 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
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ täglich	✓	✓ täglich	✓	✓ täglich		
Dexamethason	✓		✓		✓		✓	

✓ = Einnahme des Arzneimittels

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

Siehe oben stehende Tabelle.

Um weitere Informationen zu Lenalidomid und Dexamethason zu erhalten, ziehen Sie die Fachinformationen dieser beiden Arzneimittel hinzu.

Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus:

- Sollte die absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1.000/mm^3$  betragen.
- Sollte die Thrombozytenzahl  $\geq 75.000/mm^3$  betragen.
- Sollten sich die nicht-hämatologischen Toxizitäten des Patienten nach Ermessen des Arztes auf den Zustand zu Behandlungsbeginn erholt haben oder  $\leq$  Grad 1 sein.

Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO sind in Tabelle 1 und die Dosisanpassungsleitlinien in Tabelle 2 aufgeführt.

Da Thrombozytopenie, Neutropenie und Hautausschlag sowohl unter NINLARO 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 Fach-

**Tabelle 1: Schritte zur Dosisreduktion von NINLARO**

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.

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

Hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
<b>Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl)</b>	
Thrombozytenzahl $< 30.000/mm^3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl <math>\geq 30.000/mm^3</math> ist.</li> <li>• Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigsten Dosis (gemäß Fachinformation) und NINLARO mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.</li> <li>• Wenn die Thrombozytenzahl erneut auf <math>&lt; 30.000/mm^3</math> fällt, die NINLARO- und Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl <math>\geq 30.000/mm^3</math> ist.</li> <li>• NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*</li> </ul>

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 2



Fortsetzung Tabelle 2

Hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
<b>Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl)</b>	
Absolute Neutrophilenzahl < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl ≥ 500/mm<sup>3</sup> beträgt. Gemäß den klinischen Leitlinien kann auch das Hinzufügen eines G-CSF in Betracht gezogen werden.</li> <li>Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und NINLARO mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.</li> <li>Wenn die absolute Neutrophilenzahl erneut auf &lt; 500/mm<sup>3</sup> fällt, die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl wieder ≥ 500/mm<sup>3</sup> beträgt.</li> <li>NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*</li> </ul>
<b>Nicht hämatologische Toxizitäten</b>	
<b>Hautausschlag</b>	
Grad <sup>†</sup> 2 oder 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf ≤ Grad 1 zurückgegangen ist.</li> <li>Nach der Erholung Lenalidomid mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) fortsetzen.</li> <li>Bei einem erneuten Hautausschlag der Ausprägung Grad 2 oder Grad 3 die NINLARO- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf ≤ Grad 1 zurückgegangen ist.</li> <li>NINLARO nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*</li> </ul>
Grad 4	Behandlung absetzen.
<b>Periphere Neuropathie</b>	
Periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die NINLARO-Behandlung aussetzen, bis sich die periphere Neuropathie auf ≤ Grad 1 ohne Schmerzen oder den Zustand zu Behandlungsbeginn verbessert hat.</li> <li>NINLARO nach der Erholung mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.</li> </ul>
Periphere Neuropathie Grad 2 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die NINLARO-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von NINLARO fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den Zustand des Patienten zu Behandlungsbeginn oder ≤ Grad 1 verbessert haben.</li> <li>Die NINLARO-Behandlung nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe fortsetzen.</li> </ul>
Periphere Neuropathie Grad 4	Behandlung absetzen.
<b>Weitere nicht-hämatologische Toxizitäten</b>	
Weitere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>NINLARO-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von NINLARO fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den Zustand des Patienten zu Behandlungsbeginn oder ≤ Grad 1 verbessert haben.</li> <li>Wenn die Toxizitäten als NINLARO-bedingt bewertet werden, sollte die NINLARO-Behandlung nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis fortgesetzt werden.</li> </ul>

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

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

information zu Lenalidomid, Abschnitt 4.2 hinzu.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit NINLARO behandelt werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung eine virostatische Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die an Studien mit

NINLARO teilgenommen haben und eine virostatische Prophylaxe erhielten, zeigte sich eine geringere Inzidenz von Herpeszoster-Infektionen, verglichen mit Patienten, die keine Prophylaxe erhielten.

Für Patienten, die mit NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, wird eine Thrombose-

prophylaxe 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 NINLARO erforderlich.

In der klinischen Studie brachen 13 Patienten, die älter waren als 75 Jahre (28%) aus der NINLARO-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 NINLARO-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 > 1,5 × ULN unabhängig vom AST-Wert) ist keine Dosisanpassung von NINLARO erforderlich. Die reduzierte Dosis von 3 mg wird bei Patienten mit mäßig (Gesamt-Bilirubin > 1,5–3 × ULN) oder schwer (Gesamt-Bilirubin > 3 × 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 NINLARO erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird die reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen. NINLARO ist nicht dialysierbar und kann deshalb ohne Berücksichtigung des Dialysezeitpunkts verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind auch der Fachinformation zu Lenalidomid zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

NINLARO ist zum Einnehmen.

NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO 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 NINLARO bei Symptomen der Grade 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.2).

##### Hautreaktionen

Bei mit NINLARO 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).

##### Hepatotoxizität

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit NINLARO 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 Barriere-methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

##### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) trat bei Patienten unter der Behandlung mit NINLARO 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 NINLARO abzubrechen.

##### Starke CYP3A-Induktoren

Starke Induktoren können die Wirksamkeit von NINLARO verringern. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren wie Carbamezepin, 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 NINLARO 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 Medikamenten 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 Medikamenten hervorruft.

##### Orale Kontrazeptiva

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht wird, sind auch die Fachinformationen dieser beiden Arzneistoffe für weitere Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu berücksichtigen.

##### 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. NINLARO wird bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Wenn NINLARO zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, verabreicht wird, muss das Risiko einer reduzierten

Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten aus diesem Grund zusätzlich eine Barriere- methode zur Empfängnisverhütung anwen- den.

Schwangerschaft

Die Anwendung von NINLARO während der Schwangerschaft wird nicht empfo- len, da der Fötus bei Verabreichung an schwangere Frauen geschädigt werden kann. Frauen sollten während der Behand- lung mit NINLARO eine Schwangerschaft vermeiden.

Es liegen keine Erfahrungen mit der An- wendung von NINLARO bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Ab- schnitt 5.3).

NINLARO wird in Kombination mit Lenalido- mid verabreicht. Lenalidomid ist mit Thalido- mid strukturverwandt, Thalidomid ist be- kanntermaßen ein Humanteratogen, das schwere lebensbedrohliche Missbildungen verursacht. Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft genommen wird, ist eine teratogene Wirkung beim Menschen zu er- warten. Alle Patientinnen müssen die Vorga- ben des Programms zur Schwangerschafts- verhütung für Lenalidomid einhalten, es sei denn, es kann zuverlässig nachgewiesen werden, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Bitte beachten Sie die aktuelle Fach- information zu Lenalidomid.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob NINLARO oder seine Metaboliten in die Muttermilch über- gehen. Dazu liegen keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte aus diesem Grund abge- brochen werden.

NINLARO wird in Kombination mit Lenalido- mid verabreicht und aufgrund der Anwen- dung von Lenalidomid muss das Stillen beendet werden.

Fertilität

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

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs- tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

NINLARO hat einen 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 nicht selbst zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Da NINLARO in Kombination mit Lenalido- mid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arznei- mittel im Hinblick auf zusätzliche Neben- wirkungen zu beachten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %), die bei je 360 Patienten in den NINLARO-

und Placebo-Behandlungsgruppen im Rah- men der klinischen Zulassungsstudie auf- traten, waren Diarrhoe (42 % vs. 36 %), Ver- stopfung (34 % vs. 25 %), Thrombozytopenie (28 % vs. 14 %), periphere Neuropathie (28 % vs. 21 %), Übelkeit (26 % vs. 21 %), periphere Ödeme (25 % vs. 18 %), Erbrechen (22 % vs. 11 %) und Rückenschmerzen (21 % vs. 16 %). Schwerwiegende Neben- wirkungen wurden bei ≥ 2 % der Patienten berichtet, insbesondere Thrombozytopenie (2 %) und Diarrhoe (2 %).

Tabellarische Auflistung der Neben- wirkungen

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). Inner- halb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen der Häufigkeit nach sortiert. Die am häufigsten auftretenden Nebenwir- kungen werden zuerst genannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Neben- wirkungen mit absteigendem Schweregrad genannt.

Siehe Tabelle 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Abbrüche

Für jede Nebenwirkung wurden bei ≤ 1 % der Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, eines oder mehrere der drei Arznei- mittel abgesetzt.

Thrombozytopenie

Bei 3 % der Patienten in der NINLARO-Be- handlungsgruppe und bei 1 % der Patien- ten in der Placebo-Gruppe lag die Throm- bozytenzahl während der Behandlung bei ≤ 10.000/mm<sup>3</sup>. Bei weniger als 1 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lag die Thrombozytenzahl während der Behand- lung bei ≤ 5.000/mm<sup>3</sup>. Bei < 1 % der Pa- tienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe und bei 2 % der Patienten in der Placebo- Gruppe wurden ein oder mehrere Arznei- mittel aufgrund der Thrombozytopenie ab- gesetzt. Die Thrombozytopenie führte nicht zu einem Anstieg von Blutungsereignissen oder Thrombozytentransfusionen.

Gastrointestinale Toxizitäten

Bei 1 % der Patienten in der NINLARO-Be- handlungsgruppe und bei < 1 % der Pa- tienten in der Placebo-Behandlungsgruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel auf- grund von Diarrhoe abgesetzt.

Hautausschlag

Bei 19 % der Patienten in der NINLARO- Behandlungsgruppe verglichen mit 11 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag auf. Die häufigste Art des Hautausschlags war makulopapulöser und makulöser Hautausschlag. Bei 3 % der Pa- tienten in der NINLARO-Gruppe verglichen mit 1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag Grad 3 auf. Bei < 1 % der Patienten aus beiden Behandlungs- gruppen wurden ein oder mehrere Arznei- mittel aufgrund von Hautausschlag abge- setzt.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Zulassungs- studie mit NINLARO 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
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Infektionen der oberen Atemwege	Sehr häufig	Gelegentlich	
Herpes zoster	Häufig	Gelegentlich	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Thrombozytopenie*	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Periphere Neuropathien*	Sehr häufig	Häufig	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig	
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	
Erbrechen	Sehr häufig	Häufig	
Konstipation	Sehr häufig	Gelegentlich	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
Hautausschlag*	Sehr häufig	Häufig	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Rückenschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Peripheres Ödem	Sehr häufig	Häufig	

**Hinweis: Die als bevorzugte Begriffe aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf MedDRA, Version 16.0.**

\* Repräsentiert eine Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe

Periphere Neuropathie

Bei 28 % der Patienten in der NINLARO-Behandlungsgruppe verglichen mit 21 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat eine periphere Neuropathie auf. Bei 2 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden periphere Neuropathie-Nebenwirkungen von Grad 3 berichtet. Die Reaktion, die am häufigsten berichtet wurde, war eine periphere sensorische Neuropathie (19 % und 14 % in der NINLARO- bzw. Placebo-Gruppe). Eine periphere motorische Neuropathie wurde in beiden Behandlungsgruppen nur gelegentlich berichtet (< 1 %). Bei 1 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund der peripheren Neuropathie abgesetzt.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen wurden in vielen unterschiedlichen Bezeichnungen gemeldet, die Gesamthäufigkeit betrug bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, 26 % und 16 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren verschwommenes Sehen (6 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 3 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten), trockenes Auge (5 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten) und Konjunktivitis (6 % bei den Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten). Unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 wurden bei 2 % der Patienten, die mit NINLARO behandelt wurden, und 1 % der Patienten, die ein Placebo erhielten, gemeldet.

Andere Nebenwirkungen

Außerhalb der Phase-III-Studie wurde selten über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet: akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Querschnittsmyelitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

In der Phase-III-Zulassungsstudie traten die folgenden Nebenwirkungen mit ähnlichen Raten in beiden Behandlungsgruppen (NINLARO und Placebo) auf: Fatigue (28 % vs. 26 %), Neutropenie (30 % vs. 27 %), Appetitlosigkeit (13 % vs. 9 %), Hypotonie (5 % vs. 4 %), Herzinsuffizienz (4 % vs. 3 %), Arrhythmie (beide 13 %) und Leberinsuffizienz einschließlich Enzymveränderungen (6 % vs. 5 %).

Die Häufigkeit von schweren (Grad 3–4) Hypokaliämie-Nebenwirkungen war in der NINLARO-Gruppe höher (4 %) als in der Placebo-Gruppe (1 %).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Gegen eine Überdosierung von NINLARO ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Klinische Daten sind nur begrenzt vorhanden. Über Dosen bis zu 12 mg wurde in der randomisierten kontrollierten Studie berichtet. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient auf Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) überwacht werden und eine unterstützende Therapie erhalten.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX50.

Wirkmechanismus

Bei Ixazomibcitrat, einem Prodrug, handelt es sich um einen Stoff, der unter physiologischen Bedingungen schnell in seine biologisch aktive Form, Ixazomib hydrolysiert 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 vasculäre 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 NINLARO 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 NINLARO, Lenalidomid und Dexamethason (n = 360, NINLARO-Arm) oder Placebo, Lenalidomid und Dexamethason (n = 362, Placebo-Arm) zugeweiht 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 NINLARO begonnen wird.

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

Die Patienten erhielten an den Tagen 1, 8, und 15 NINLARO 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-Zytopogenetik (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 NINLARO wurde von der Verbesserung der Gesamtansprechrate gestützt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1.

Eine geplante Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (OS) mit einer medianen Nachverfolgung von 23 Monaten wurde an 35% der für die finale OS-Analyse erforderlichen Todesfälle in der *Intent-to-Treat* (ITT)-Patientenpopulation durchgeführt. In der NINLARO-Behandlungsgruppe waren 81 Todesfälle und in der Placebo-Behandlungsgruppe 90 Todesfälle zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Gleichzeitig wurde eine explorative PFS-Analyse durchgeführt. Bei dieser Analyse lag das ermittelte mediane PFS in der NINLARO-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.

Da das multiple Myelom eine heterogene Erkrankung ist, kann der Nutzen in den Subgruppen in der Phase-III-Studie (C16010) variieren (siehe Abbildung 2 auf Seite 7).

In der Phase-III-Studie (C16010) hatten 10 Patienten (5 davon in jedem Behandlungsarm) bei Studienbeginn eine schwere Nierenfunktionsstörung. Von den 5 Patienten im NINLARO-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 zeig-

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

	NINLARO + Lenalidomid und Dexamethason (n = 360)	Placebo + Lenalidomid und Dexamethason (n = 362)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
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)	
<b>Gesamtansprechraten (ORR)‡, n (%)</b>	282 (78,3)	259 (71,5)
<b>Ansprechkategorie, n (%)</b>		
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)
<b>Zeit bis zum Ansprechen, Monate</b>		
Median	1,1	1,9
<b>Dauer des Ansprechens§, Monate</b>		
Median	20,5	15,0

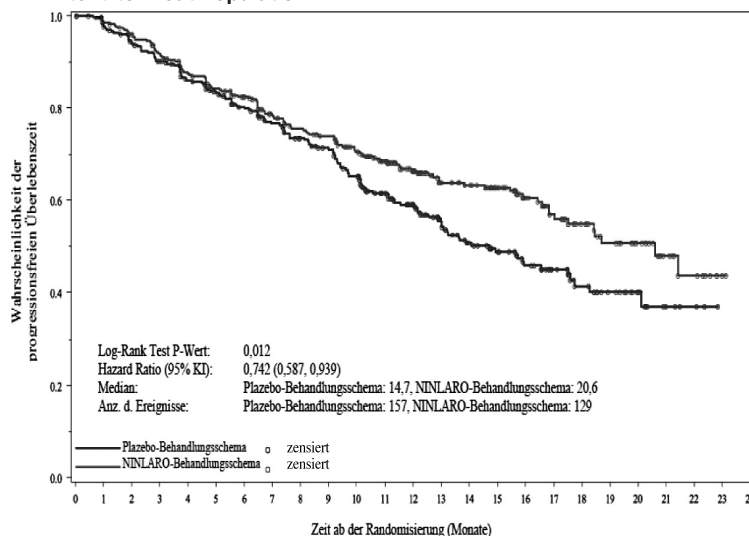
\* Der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

† Die Hazard-Ratio basiert auf einem stratifizierten Cox-Modell (proportionales Hazard-Modell). Eine Hazard-Ratio unter 1 ist ein Indiz für den Nutzen der NINLARO-Behandlung.

‡ ORR = CR+VGPR+PR

§ Basierend auf Respondern in der für das Ansprechen auswertbaren Population.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens bei der Intent-to-Treat Population**



Anzahl Patienten unter Risiko:

	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
Placebo-Behandlungsschema	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
NINLARO-Behandlungsschema																									

ten 2 ein bestätigtes sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR).

Die Lebensqualität, die anhand von globalen Quality of Life-Messinstrumenten (EORTC QLQ-C30 und MY-20) bewertet 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 NINLARO eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit multiplem Myelom gewährt (siehe Ab-

schnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

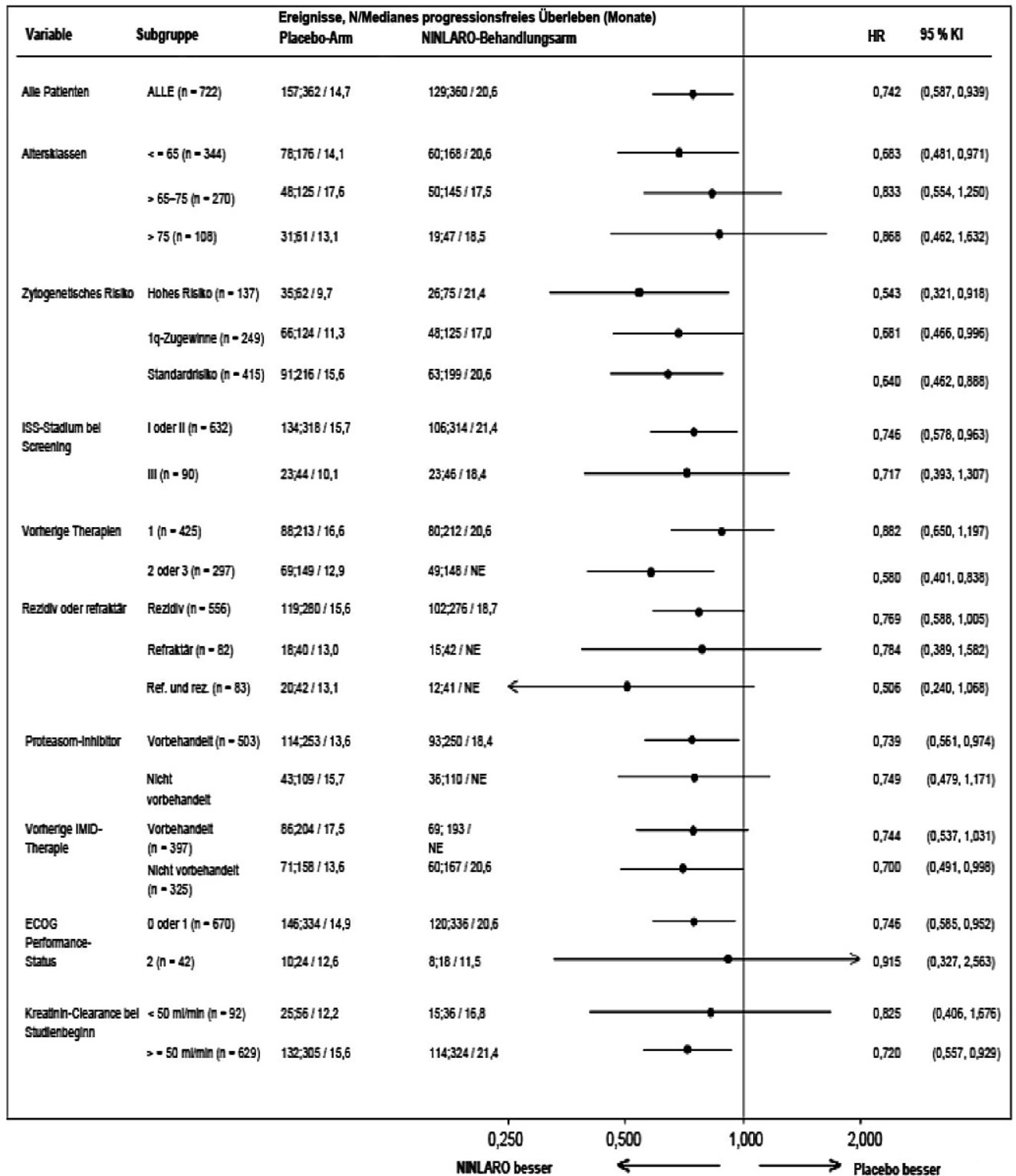
Resorption

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



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



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 Verstoffwechslung 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-Verstoffwechslung beiträgt, Non-CYP-Proteine aber zur Gesamt-Verstoffwechslung 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 <sup>14</sup>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 × 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 × ULN, n = 13) bzw. bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bei 1,5 mg (Gesamtbilirubin > 3 × 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<sup>2</sup>) 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 NINLARO.

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<sup>2</sup>) 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 pflanzlich  
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 pflanzlich  
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 pflanzlich  
Talkum

Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (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 Blisterkartenpackungen.



**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung und sonstige  
Hinweise zur Handhabung**

NINLARO 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**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**

21. November 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

21. November 2016

**VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Telefon: 0800 8253325  
Telefax: 0800 8253329  
E-Mail: [medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

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

Artikel-Nr.: 1107101020

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt