

▼ 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

IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Ibrutinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Weißer opake Hartkapsel mit einer Länge von 22 mm und dem Aufdruck „ibr 140 mg“ in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Dosierung

MCL

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des MCL beträgt 560 mg (vier Kapseln) einmal täglich.

CLL und MW

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL, entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination, beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich (für Details zu dem Kombinationsregime, siehe Abschnitt 5.1). Die empfohlene Dosis zur Behandlung des MW beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich.

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL	Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL/MW
Zum ersten Mal	Wiederaufnahme mit 560 mg täglich	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich
Zum zweiten Mal	Wiederaufnahme mit 420 mg täglich	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich
Zum dritten Mal	Wiederaufnahme mit 280 mg täglich	Wiederaufnahme mit 140 mg täglich
Zum vierten Mal	IMBRUVICA absetzen	IMBRUVICA absetzen

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Mäßige und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Ibrutinib-Exposition (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Dosis von Ibrutinib soll bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren auf 280 mg einmal täglich (zwei Kapseln) reduziert werden.

Die Dosis von Ibrutinib soll bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduziert oder bis zu 7 Tage unterbrochen werden.

Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad ≥ 3 neu auftreten oder sich verschlechtern oder bei denen sich eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 entwickeln, muss die Behandlung mit IMBRUVICA unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit IMBRUVICA in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen sind im Folgenden beschrieben:

Siehe oben stehende Tabelle

Vergessene Einnahme

Falls eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wurde, kann dies so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Am nächsten Tag soll mit dem üblichen Einnahmeschema fortgefahren werden. Der Patient soll am folgenden Tag keine zusätzlichen Kapseln einnehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit IMBRUVICA behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance über 30 ml/min) ist keine Dosis-

anpassung erforderlich. Auf die Flüssigkeitszufuhr soll geachtet werden und die Serumkreatininspiegel sollen regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) soll IMBRUVICA nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt, und die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Daten einer Studie zu Leberfunktionsstörungen zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist die empfohlene Dosis 280 mg täglich (zwei Kapseln). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist die empfohlene Dosis 140 mg täglich (eine Kapsel). Die Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden. Eine Anwendung von IMBRUVICA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen.

Schwere Herzerkrankungen

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IMBRUVICA soll einmal täglich mit einem Glas Wasser etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen weder geöffnet noch zerkleinert oder zerkaut werden. IMBRUVICA darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft oder Bitterorangensaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsassoziierte Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über hämorrhagische Ereignisse so-

wohl mit als auch ohne Thrombozytopenie berichtet. Diese umfassten weniger schwere hämorrhagische Ereignisse wie Hämatome, Nasenbluten und Petechien sowie schwerwiegendere Blutungsepisoden, manche mit tödlichem Ausgang, einschließlich gastro-intestinaler Blutungen, intrakranieller Hämorrhagie und Hämaturie.

Patienten, die Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten einnahmen, wurden aus den Phase-II- und Phase-III-Studien mit IMBRUVICA ausgeschlossen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollen nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA eingenommen werden. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sollen vermieden werden. Bei Patienten, die andere Antikoagulantien oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, kann die Anwendung von IMBRUVICA das Blutungsrisiko erhöhen. Besondere Sorgfalt ist während einer Therapie mit Antikoagulantien erforderlich.

Die Behandlung mit IMBRUVICA soll vor und nach einem chirurgischen Eingriff je nach Art des Eingriffs und Höhe des Blutungsrisikos für mindestens 3 bis 7 Tage unterbrochen werden.

Der Mechanismus für die blutungsassoziierten Ereignisse ist nicht vollständig geklärt. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht.

Leukostase

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über Fälle von Leukostase berichtet. Eine hohe Anzahl zirkulierender Lymphozyten ($> 400.000/\mu\text{l}$) kann zu einem erhöhten Risiko führen. In diesem Fall soll eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit IMBRUVICA in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Bei Bedarf sind unterstützende Maßnahmen wie Hydratation und/oder Leukopherese einzuleiten.

Infektionen

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurden Infektionen (einschließlich Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen) beobachtet. Einige dieser Infektionen wurden mit stationärer Behandlung und Todesfällen in Verbindung gebracht. Die meisten Patienten mit einer letal verlaufenden Infektion hatten zudem eine Neutropenie. Die Patienten sollen auf Fieber, Neutropenie und Infektionen überwacht werden und bei Bedarf soll eine geeignete antiinfektiöse Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen.

Nach der Anwendung von Ibrutinib bei Patienten mit vorangehender oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle einer progressiven multifokalen Leuko-enzephalopathie (PML) einschließlich Todesfälle berichtet. Bei Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen ist bei der Differentialdiagnose eine PML in Betracht zu ziehen. Besteht Verdacht auf eine PML, sollen geeignete diagnostische Untersu-

chungen durchgeführt und die Behandlung unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Wenn Zweifel bestehen, sollen eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML einschließlich einer MRT-Untersuchung, vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

Zytopenien

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über behandlungsbedingte Zytopenien vom Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet. Daher soll das große Blutbild monatlich kontrolliert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über Fälle von ILD berichtet. Die Patienten sollen auf für ILD indikative pulmonale Symptome überwacht werden. Wenn sich Symptome entwickeln, ist die Anwendung von IMBRUVICA zu unterbrechen und die ILD entsprechend zu behandeln. Wenn die Symptome bestehen bleiben, sind die Risiken und der Nutzen der Behandlung mit IMBRUVICA abzuwägen und die Anweisungen zur Dosismodifikation zu beachten.

Kardiale Arrhythmien

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über Vorhofflimmern, Vorhofflattern und Fälle ventrikulärer Tachyarrhythmien berichtet. Über Fälle von Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurde insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie, akuten Infektionen und Vorhofflimmern in der Anamnese berichtet. Alle Patienten sollen regelmäßig auf kardiale Arrhythmien untersucht werden. Patienten, bei denen sich Symptome einer Arrhythmie entwickeln oder bei denen erstmals Dyspnoe, Schwindel oder Ohnmacht auftritt, sollen klinisch untersucht werden und bei Bedarf soll ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden.

Bei Patienten, bei denen sich Anzeichen und/oder Symptome einer ventrikulären Tachyarrhythmie entwickeln, soll IMBRUVICA vorübergehend abgesetzt werden und vor einer eventuellen Wiederaufnahme der Therapie soll eine gründliche klinische Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden.

Bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulantien benötigen, sollen alternative Behandlungsoptionen zu IMBRUVICA in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit IMBRUVICA Vorhofflimmern entwickeln, soll eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko und bei denen keine Alternativen zu IMBRUVICA geeignet sind, soll eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulantien in Betracht gezogen werden.

Tumorlysesyndrom

Während der Therapie mit IMBRUVICA wurde über Tumorlysesyndrome berichtet. Risikopatienten für ein Tumorlysesyndrom sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorbelastung hatten. Patienten sind engmaschig zu überwachen und angemessene Vorsichtsmaßnahmen sind einzuleiten.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde häufiger über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet als bei Patienten, die in gepoolten komparativen randomisierten Phase-III-Studien mit einem Komparator behandelt wurden. Die Patienten sind auf Anzeichen von nicht-melanozytärem Hautkrebs zu überwachen.

Virus-Reaktivierung

Bei Patienten, die IMBRUVICA erhalten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet. Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status soll vor der Einleitung der Behandlung mit IMBRUVICA bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Testergebnis für eine HBV-Infektion wird das Konsultieren eines in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Arztes empfohlen. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie soll vor Behandlungsbeginn ein Spezialist für Lebererkrankungen konsultiert werden und der Patient soll in Übereinstimmung mit den lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren und IMBRUVICA kann zu einer gesteigerten Ibrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für Toxizitäten führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten IMBRUVICA-Exposition und somit zu einem Risiko für mangelnde Wirksamkeit führen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA mit starken CYP3A4-Inhibitoren und starken oder mäßigen CYP3A4-Induktoren möglichst vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko deutlich überwiegt. Falls ein CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität von IMBRUVICA überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Wenn ein CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen Patienten engmaschig auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit von IMBRUVICA überwacht werden.

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen in gebärfähigem Alter müssen während der Einnahme von IMBRUVICA eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ibrutinib wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert (CYP3A4).

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von IMBRUVICA und Arzneimitteln, die CYP3A4 stark oder mäßig hemmen, kann die Ibrutinib-Exposition erhöhen, starke CYP3A4-Inhibitoren sollen daher vermieden werden.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem sehr starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{max} und AUC) um das 29- bzw. 24-Fache. Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass der starke CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin die AUC von Ibrutinib um den Faktor 14 erhöhen kann. Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die IMBRUVICA zusammen mit einer Mahlzeit einnahmen, führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Voriconazol zu einer Erhöhung der C_{max} um das 6,7-Fache und der AUC um das 5,7-Fache. Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazodon, Cobicistat, Voriconazol und Posaconazol) sollen vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren oder die Anwendung von IMBRUVICA vorübergehend (für 7 Tage oder kürzer) zu unterbrechen. Patienten sollen engmaschig auf Toxizitäten überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosismodifikation zu beachten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren

Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die IMBRUVICA zusammen mit einer Mahlzeit einnahmen, führte die gleichzeitige Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Erythromycin zu einer Erhöhung der C_{max} um das 3,4-Fache und der AUC um das 3,0-Fache. Wenn ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Diltiazem, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil, Amiodaron und Dronedaron) indiziert ist, ist die Dosis von IMBRUVICA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 280 mg (zwei Kapseln) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren

Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass die schwachen CYP3A4-Inhibitoren Azithromycin und Fluvoxamin die AUC von Ibrutinib < 2-fach erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sollen die Anweisungen zur Dosismodifikation beachtet werden.

Die Einnahme von IMBRUVICA zusammen mit Grapefruitsaft, der CYP3A4-Inhibitoren enthält, erhöhte bei acht gesunden Proban-

den die Ibrutinib-Exposition (C_{max} und AUC) um etwa das 4- bzw. 2-Fache. Während der Behandlung mit IMBRUVICA sollen Grapefruits und Bitterorangen vermieden werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkstoffe, die die Ibrutinib-Plasmakonzentration senken können

Die Anwendung von IMBRUVICA zusammen mit CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Ibrutinib senken.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, senkte bei 18 gesunden, nüchternen Probanden die Ibrutinib-Exposition (C_{max} und AUC) um 92 bzw. 90 %. Die gleichzeitige Anwendung starker oder mäßiger CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin) soll vermieden werden. Präparate, die Johanniskraut enthalten, sind während der Behandlung mit IMBRUVICA kontraindiziert, da die Wirksamkeit vermindert sein kann. Es sollen alternative Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden, die CYP3A4 weniger induzieren. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker oder mäßiger CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen mangelnder Wirksamkeit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Schwache Induktoren können zusammen mit IMBRUVICA angewendet werden; dennoch sollen Patienten auf Anzeichen einer mangelnden Wirksamkeit überwacht werden.

Die Löslichkeit von Ibrutinib ist pH-abhängig und bei einem höheren pH-Wert geringer. Bei nüchternen gesunden Probanden, die über 5 Tage 40 mg Omeprazol einmal täglich eingenommen haben, wurde nach Gabe einer Einzeldosis von 560 mg Ibrutinib ein niedrigerer C_{max} -Wert beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt keine Hinweise darauf, dass der niedrigere C_{max} -Wert eine klinische Bedeutung hat, und Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Protonenpumpenhemmer), wurden in den Zulassungsstudien ohne Einschränkungen angewendet.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

Ibrutinib ist *in vitro* ein P-gp- und ein Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Inhibitor. Da keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ibrutinib nach einer therapeutischen Dosierung intestinales P-gp und BCRP hemmt. Um die Möglichkeit einer Wechselwirkung im Gastrointestinaltrakt zu minimieren, sollen orale P-gp- oder BCRP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie Digoxin oder Methotrexat mindestens 6 Stunden vor oder nach IMBRUVICA eingenommen werden. Ibrutinib kann auch BCRP in der Leber hemmen und die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die dem BCRP-vermittelten hepatischen Efflux unterliegen, wie Rosuvastatin.

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Ibrutinib ein schwacher, reversibler Inhibitor von intestinalem CYP3A4, der daher die Exposition von CYP3A4-Substraten, die sensitiv gegenüber einer CYP3A-Metabolisierung im Darm sind, erhöhen kann. Es liegen keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung

vor. Vorsicht ist geboten, wenn Ibrutinib gleichzeitig mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (wie Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus) angewendet wird.

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Ibrutinib ein schwacher CYP2B6-Induktor, der das Potenzial haben kann, die Expression anderer Enzyme und Transporter zu beeinflussen, die durch den konstitutiven Androstanrezeptor (*constitutive androstane receptor*, CAR) reguliert werden, wie CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 und MRP2. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber die Exposition von Substraten des CYP2B6 (wie Efavirenz und Bupropion) und von co-regulierten Enzymen kann nach gleichzeitiger Anwendung mit Ibrutinib reduziert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann IMBRUVICA zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen müssen während der Einnahme von IMBRUVICA und bis zu 3 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme von IMBRUVICA und bis drei Monate nach Beenden der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Ibrutinib die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduziert; daher müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Schwangerschaft

IMBRUVICA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von IMBRUVICA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibrutinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit IMBRUVICA unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die Reproduktionsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, die eine maximale Dosis von bis zu 100 mg/kg pro Tag (Humane Äquivalenzdosis [HED] 16 mg/kg pro Tag) erhielten (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Erfahrungen zu Auswirkungen von Ibrutinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Bei einigen Patienten, die IMBRUVICA einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit B-Zell-Malignomen in klinischen Studien oder während der Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden†

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie*#	16	10
		Infektion der oberen Atemwege	19	1
		Sinusitis*	11	1
Infektion der Haut*		10	3	
	Häufig	Sepsis*# Harnwegsinfektion	4 9	4 2
	Gelegentlich	Hepatitis-B-Reaktivierung®	< 1	< 1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Nicht-melanozytärer Hautkrebs*	6	1
		Basalzellkarzinom	3	< 1
		Plattenepithelzellkarzinom	2	< 1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	30	26
		Thrombozytopenie	20	10
	Häufig	Febrile Neutropenie	5	5
		Leukozytose	2	1
		Lymphozytose	2	1
	Gelegentlich	Leukostasesyndrom	< 1	< 1
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Interstitielle Lungenerkrankung*# ^a	2	< 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Tumorlysesyndrom ^a	1	1
		Hyperurikämie	7	2
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz	13	1
	Häufig	Periphere Neuropathie ^a Schwindel	5 9	< 1 0
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen	7	0
Herzkrankungen	Häufig	Vorhofflimmern	6	3
		Ventrikuläre Tachyarrhythmie* ^b	1	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Blutung*#	30	1
		Bluterguss*	22	< 1
	Häufig	Subdurales Hämatom [#]	1	1
		Nasenbluten	8	< 1
Petechien		7	0	
		Hypertonie*	10	4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö	41	3
		Erbrechen	14	< 1
		Stomatitis*	13	1
		Übelkeit	27	1
		Obstipation	16	< 1
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Leberversagen* ^a	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag*	22	2
		Häufig	Urtikaria ^a	1
	Erythem ^a		2	0
	Onychoklasie ^a		2	0
	Gelegentlich	Angioödem ^a	< 1	< 1
Pannikulitis* ^a		< 1	0	
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ^a	Nicht bekannt	Nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie	12	1
		Muskelspasmen	14	< 1
		Muskuloskelettale Schmerzen*	28	3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber	20	2
		Periphere Ödeme	14	1

† Häufigkeiten sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.

* Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.

Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.

® Für die Auswahl wurde der Term auf niedrigster Ebene (Lower level term, LLT) verwendet.

^a Aus Spontanberichten nach Markteinführung.

^b Häufigkeitsberechnung auf Grundlage klinischer Studien mit Monotherapie.

und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 981 Patienten, die mit IMBRUVICA in drei klinischen Phase-II-Studien und vier randomisierten Phase-III-Studien behandelt wurden sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung. Patienten mit einem MCL erhielten in klinischen Studien 560 mg IMBRUVICA einmal täglich und Patienten mit einer CLL oder einem MW erhielten in klinischen Studien 420 mg IMBRUVICA einmal täglich. Alle Patienten in klinischen Studien erhielten IMBRUVICA bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20%) waren Diarrhö, Neutropenie, Blutungen (z. B. Blutergüsse), muskuloskeletale Schmerzen, Übelkeit, Hautausschlag und Fieber. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 (≥ 5%) waren: Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei Patienten, deren B-Zell-Malignome mit Ibrutinib behandelt wurden, und Nebenwirkungen nach Markteinführung sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Von den 981 Patienten, deren B-Zell-Malignome mit IMBRUVICA behandelt wurden, brachen 5% die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese schlossen Pneumonien, Vorhofflimmern und Blutungen ein. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei etwa 6% der Patienten auf.

Ältere

Von den 981 Patienten, die mit IMBRUVICA behandelt wurden, waren 62% 65 Jahre oder älter. Pneumonien vom Grad 3 oder höher traten häufiger bei älteren mit IMBRUVICA behandelten Patienten auf (bei 13% der Patienten ≥ 65 Jahre versus 7% der Patienten < 65 Jahre).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-

Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zu den Auswirkungen einer Überdosierung von IMBRUVICA vor. In der Phase-I-Studie, in der die Patienten bis zu 12,5 mg/kg pro Tag (1.400 mg pro Tag) erhielten, wurde keine maximal tolerierte Dosis erreicht. In einer separaten Studie wurde bei einem gesunden Probanden bei einer Dosierung von 1.680 mg eine reversible Erhöhung der Leberenzyme [Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)] vom Grad 4 festgestellt. Es gibt kein spezifisches Antidot für IMBRUVICA. Patienten, die mehr als die empfohlene Dosis eingenommen haben, sollen engmaschig überwacht und mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE27.

Wirkmechanismus

Ibrutinib ist ein starker kleinmolekularer (*small-molecule*) Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor. Ibrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest (Cys-481) im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer anhaltenden Hemmung der enzymatischen Aktivität der BTK führt. BTK, ein Mitglied der Familie der Tec-Kinasen, ist ein wichtiges Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt, einschließlich MCL, diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), folliculärem Lymphom und CLL. Die entscheidende Rolle von BTK bei der Signalübertragung durch die B-Zell-Oberflächenrezeptoren führt zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Migration, die Chemotaxis und die Adhäsion von B-Zellen notwendig sind. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Ibrutinib *in vivo* die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen sowie *in vitro* die Migration und Substratadhäsion der Zellen effektiv hemmt.

Lymphozytose

Nach Beginn der Behandlung wurde bei etwa drei Viertel der Patienten mit CLL, die mit IMBRUVICA behandelt wurden, ein reversibler Anstieg der Lymphozytenzahlen (d. h. Anstieg um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert und eine absolute Zahl von $> 5.000/\mu\text{l}$) beobachtet, der oft mit einer Reduktion der Lymphadenopathie einherging. Dieser Effekt wurde auch bei etwa einem Drittel der mit IMBRUVICA behandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL festgestellt. Die beobachtete Lymphozytose ist ein pharmakodynamischer Effekt und sollte beim Fehlen anderer klinischer Befunde nicht als Anzeichen einer progressiven Erkrankung betrachtet werden. Bei beiden Krankheitstypen tritt die Lymphozytose üblicherweise während des ersten Monats der Behandlung mit IMBRUVICA

Tabelle 2: ORR und DOR bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL (Studie PCYC-1104-CA)

	Gesamt N = 111
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediane DOR (CR+PR) (Monate)	17,5 (15,8; NR)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen, Monate (Bereich)	1,9 (1,4–13,7)
Mediane Zeit bis CR, Monate (Bereich)	5,5 (1,7–11,5)

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR = Ansprechdauer (Duration of Response); ORR = Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); NR = nicht erreicht (Not Reached)

auf und klingt bei Patienten mit MCL im Allgemeinen innerhalb von median 8,0 Wochen und bei Patienten mit CLL innerhalb von median 14 Wochen wieder ab. Bei einigen Patienten wurde ein starker Anstieg der Anzahl zirkulierender Lymphozyten (d. h. $> 400.000/\mu\text{l}$) beobachtet.

Bei Patienten mit MW, die mit IMBRUVICA behandelt wurden, wurde keine Lymphozytose beobachtet.

Thrombozytenaggregation *in vitro*

In einer *in vitro*-Studie hat Ibrutinib eine Hemmung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation gezeigt. Bei der Anwendung anderer Agonisten der Thrombozytenaggregation zeigte Ibrutinib keine wesentliche Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Einfluss auf das QT/QTc-Intervall und die kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Ibrutinib auf das QTc-Intervall wurde bei 20 gesunden männlichen und weiblichen Probanden in einer randomisierten, doppelblinden, gründlichen QT-Untersuchung mit Placebo und positiven Kontrollen verglichen. In einer supratherapeutischen Dosis von 1.680 mg verlängerte Ibrutinib das QTc-Intervall nicht in klinisch relevantem Ausmaß. Die größte obere Grenze des zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls für die nach Ausgangswert adjustierten mittleren Unterschiede zwischen Ibrutinib und Placebo lag unter 10 ms. In derselben Studie wurde eine konzentrationsabhängige Verkürzung des QTc-Intervalls ($-5,3$ ms [90% CI: $-9,4$, $-1,1$] bei einer C_{max} von 719 ng/ml nach der supratherapeutischen Dosis von 1.680 mg) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

MCL

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL wurden in einer einzelnen unverblindeten, multizentrischen Phase-II-Studie (PCYC-1104-CA) bei 111 Patienten untersucht. Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre (Bereich: 40 bis 84 Jahre), 77 % waren Männer und 92 % Kaukasier. Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 3 oder höher wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 42 Monate und die mediane Zahl der Vorbehandlungen war 3 (Bereich:

1 bis 5 Behandlungen). Darunter waren 35 % Patienten, die zuvor eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten hatten, 43 %, die Bortezomib und 24 %, die Lenalidomid erhalten hatten, sowie 11 %, bei denen eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation durchgeführt worden war. Bei Studieneinschluss hatten 39 % der Patienten einen Bulk-Tumor (≥ 5 cm), 49 % hatten im Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI) einen Hochrisikoscore und 72 % eine fortgeschrittene Erkrankung (extranodale und/oder Knochenmarkbeteiligung) beim Screening.

Alle Patienten erhielten 560 mg IMBRUVICA einmal täglich oral bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Das Tumoransprechen wurde gemäß den überarbeiteten Kriterien der International Working Group (IWG) für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) beurteilt. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die vom Prüfarzt beurteilte Gesamtansprechrate (ORR). Das Ansprechen auf IMBRUVICA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die Wirksamkeitsdaten wurden von einem Ausschuss unabhängiger Gutachter (Independent Review Committee, (IRC)) weiter geprüft, der eine ORR von 69 % mit einer kompletten Ansprech-(CR)-Rate von 21 % und einer partiellen Ansprech-(PR)-Rate von 48 % feststellte. Die vom IRC geschätzte mediane DOR betrug 19,6 Monate.

Das Gesamtansprechen auf IMBRUVICA war unabhängig von der Vorbehandlung, einschließlich Bortezomib und Lenalidomid, oder von zugrundeliegenden Risikofaktoren/prognostischen Faktoren, Bulk-Tumor, Geschlecht oder Alter.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA wurden in einer randomisierten, unverblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie (Studie MCL3001) bei 280 Patienten mit MCL untersucht, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder IMBRUVICA 560 mg oral einmal täglich über 21 Tage oder Temsirolimus 175 mg intravenös an den Tagen 1, 8 und 15 des ersten Zyklus gefolgt von 75 mg an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden nachfolgenden 21-Tage Zyklus. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL (Studie MCL3001)

Endpunkt	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS ^a		
Medianes PFS (95 % CI), (Monate)	14,6 (10,4; nicht bestimmbar)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-Wert	p < 0,0001	

HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); ORR = Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)

^a IRC Auswertung

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT Population) in Studie MCL3001

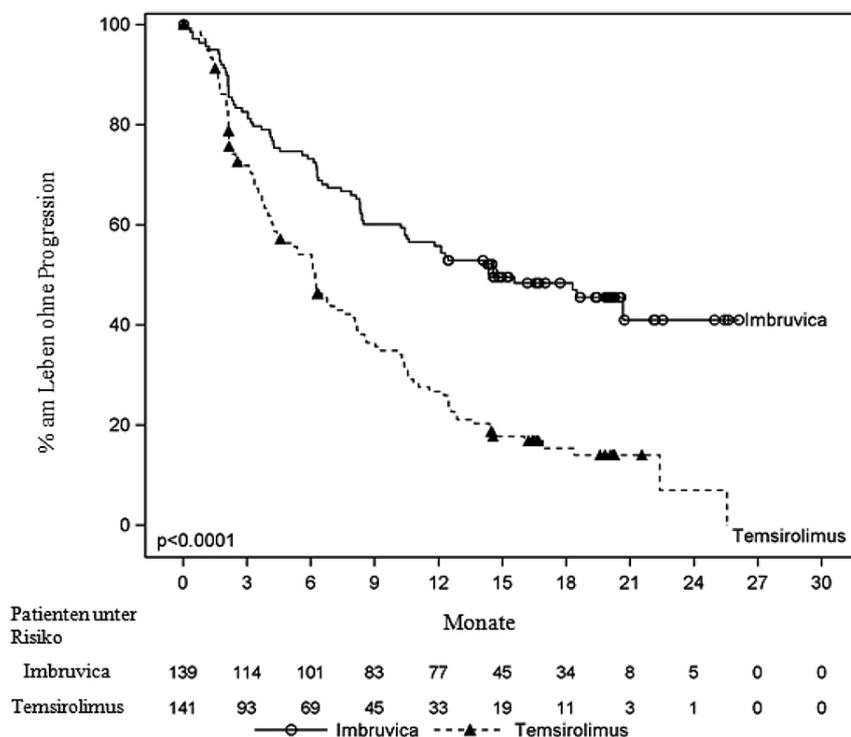


Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit in Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
PFS ^a		
Anzahl der Ereignisse (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % CI), Monate	Nicht erreicht	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR + PR)	82,4 %	35,3 %
p-Wert	< 0,0001	
OS ^b		
Anzahl der Todesfälle (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR = Hazard Ratio; CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); ORR = Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response)

^a IRC Auswertung, mediane Nachbeobachtung 18,4 Monate

^b Medianes OS wurde in beiden Armen nicht erreicht. p < 0,005 für OS

Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre (Bereich: 34 bis 88 Jahre), 74 % waren Männer und 87 % Kaukasier. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 43 Monate und die mediane Zahl der Vorbehandlungen war 2 (Bereich: 1 bis

9 Behandlungen). Darunter waren 51 % der Patienten, die zuvor eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten, 18 % der Patienten erhielten zuvor Bortezomib, 5 % zuvor Lenalidomid und 24 % zuvor eine Stammzelltransplantation. Bei Studienbeginn hatten

53 % der Patienten einen Bulk-Tumor (≥ 5 cm), 21 % hatten im Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI) einen Hochrisikoscore, 60 % hatten einen Extranodalbefall und 54 % hatten eine Knochenmarkbeteiligung beim Screening.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde von einem IRC gemäß den überarbeiteten Kriterien der International Working Group (IWG) für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) beurteilt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MCL3001 sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS wird in Abbildung 1 dargestellt.

Der Anteil der mit Ibrutinib behandelten Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Lymphom-Symptome zeigten, war im Vergleich zu Temsirolimus geringer (27 % versus 52 %) und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war mit Ibrutinib länger als mit Temsirolimus (HR 0,27; p < 0,0001).

CLL

Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL

Es wurde eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie (PCYC-1115-CA) mit IMBRUVICA versus Chlorambucil bei Patienten von 65 Jahren oder älter mit nicht vorbehandelter CLL durchgeführt. Bei Patienten zwischen 65 und 70 Jahren war mindestens eine Begleiterkrankung erforderlich, die eine Anwendung einer Erstlinien-Chemo-Immuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab ausschloss. Die Patienten (n = 269) wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder IMBRUVICA 420 mg täglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität; oder sie erhielten Chlorambucil mit einer Anfangsdosis von 0,5 mg/kg an den Tagen 1 und 15 eines jeden 28-Tage Zyklus über maximal 12 Zyklen mit der Möglichkeit, Patienten-individuelle Dosissteigerungen abhängig von der Verträglichkeit bis 0,8 mg/kg vorzunehmen. Nach bestätigter Krankheitsprogression konnten Patienten aus der Chlorambucil-Gruppe zu Ibrutinib wechseln.

Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre (Bereich: 65 bis 90 Jahre), 63 % waren Männer und 91 % Kaukasier. Einundneunzig Prozent der Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 und 9 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 2. Die Studie schloss 269 Patienten mit CLL ein. Bei Studienbeginn hatten 45 % der Patienten ein fortgeschrittenes klinisches Stadium (Rai-Stadium III oder IV), 35 % der Patienten hatten mindestens einen Tumor, der ≥ 5 cm groß war, 39 % hatten eine Anämie, 23 % hatten eine Thrombozytopenie, 65 % hatten ein erhöhtes $\beta 2$ -Mikroglobulin > 3,5 mg/l, 47 % hatten eine CrCl < 60 ml/min und bei 20 % der Patienten lag eine 11q-Deletion vor.

Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS), das von einem IRC nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL) bestimmt wurde, zeigte sich im IMBRUVICA-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 84 %. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie PCYC-1115-CA sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Kaplan-Meier-

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT Population) in Studie PCYC-1115-CA

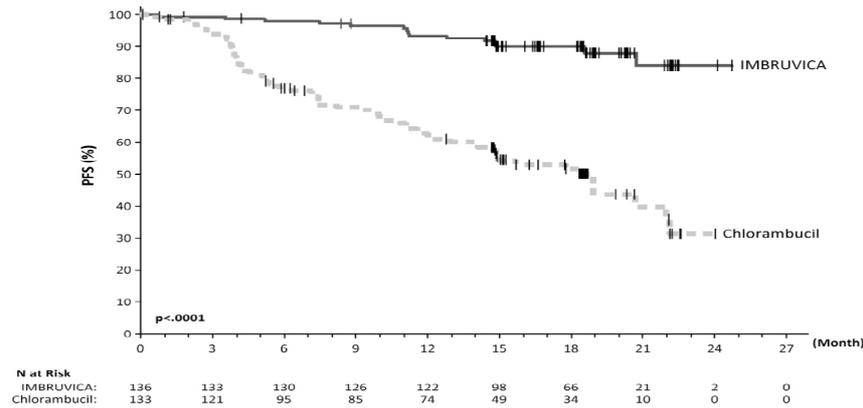


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des OS (ITT Population) in Studie PCYC-1115-CA

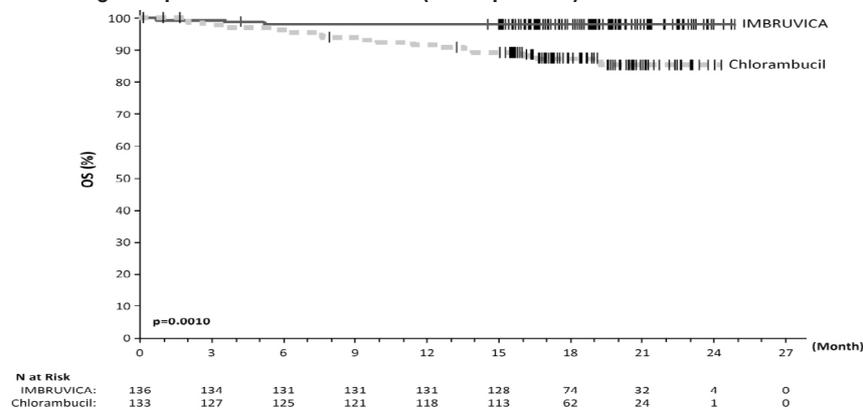


Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit CLL (Studie PCYC-1112-CA)

Endpunkt	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medianes PFS	Nicht erreicht	8,1 Monate
	HR = 0,215 [95 % CI: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95 % CI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95 % CI: 0,216; 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR, einschließlich PR mit Lymphozytose ^d (%)	62,6	4,1

HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); ORR = Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response)

- ^a Medianes OS in beiden Armen nicht erreicht. $p < 0,005$ für OS.
- ^b Die zu Ofatumumab randomisierten Patienten wurden zensiert, als sie die Behandlung mit IMBRUVICA begannen, falls zutreffend.
- ^c Sensitivitätsanalyse, bei der die Crossover-Patienten aus dem Ofatumumab-Arm nicht am Tag der ersten Gabe von IMBRUVICA zensiert wurden.
- ^d Laut IRC. Wiederholte CT-Scans zur Bestätigung des Ansprechens erforderlich.
- ^e Erreichte PRs; $p < 0,0001$ für ORR.

Kurven für PFS und OS werden in Abbildungen 2 bzw. 3 dargestellt.

In der Intention to Treat (ITT)-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikant anhaltende Verbesserung der Thrombozyten oder der Hämoglobin-Werte zugunsten von Ibrutinib versus Chlorambucil. Bei Patienten mit Zytopenien bei Studienbeginn zeigte sich diese anhaltende hämatologische Verbesserung wie folgt: Thrombozyten 77,1 % versus 42,9 %; Hämoglobin 84,3 % versus 45,5 % für Ibrutinib bzw. Chlorambucil.

Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit CLL wurden in einer nicht kontrollierten Studie und in einer randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen. An der unverblindeten multizentrischen Studie (PCYC-1102-CA) nahmen 51 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL teil, die 420 mg IMBRUVICA einmal täglich erhielten. IMBRUVICA wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum

Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Das mediane Alter betrug 68 Jahre (Bereich: 37 bis 82 Jahre), die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 80 Monate und die mediane Zahl der Vorbehandlungen war 4 (Bereich: 1 bis 12 Behandlungen). Darunter waren 92,2 % Patienten, die zuvor ein Nukleosidanalogon erhalten hatten, 98,0 % Patienten hatten Rituximab, 86,3 % ein Alkylanz, 39,2 % Bendamustin und 19,6 % Ofatumumab erhalten. Bei Studienbeginn hatten 39,2 % der Patienten Rai-Stadium IV, 45,1 % hatten einen Bulk-Tumor (≥ 5 cm), 35,3 % hatten eine 17p-Deletion und 31,4 % hatten eine 11q-Deletion.

Die ORR wurde von Prüfern und dem IRC nach den IWCLL-Kriterien von 2008 bestimmt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,4 Monaten betrug die durch das IRC bestimmte ORR der 51 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 64,7 % (95 % CI: 50,1 %; 77,6 %); es handelte sich in allen Fällen um ein partielles Ansprechen. Die ORR einschließlich PR mit Lymphozytose betrug 70,6 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 1,9 Monaten. Die DOR reichte von 3,9 bis $\geq 24,2$ Monaten. Die mediane DOR wurde nicht erreicht.

Es wurde eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie mit IMBRUVICA versus Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL durchgeführt (PCYC-1112-CA). Die Patienten ($n = 391$) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder IMBRUVICA 420 mg täglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder sie erhielten bis zu 12 Dosen Ofatumumab (300/2.000 mg). 57 zu Ofatumumab randomisierte Patienten wechselten nach einer Progression zu IMBRUVICA. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre), 68 % waren Männer und 90 % Kaukasier. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 91 Monate und die mediane Anzahl der Vorbehandlungen war 2 (Bereich: 1 bis 13 Behandlungen). Bei Studienbeginn hatten 58 % der Patienten mindestens einen Tumor, der ≥ 5 cm groß war. Bei 32 % der Patienten lag eine 17p-Deletion und bei 31 % eine 11q-Deletion vor.

Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS), das von einem IRC nach den IWCLL-Kriterien bestimmt wurde, zeigte sich bei den Patienten im IMBRUVICA-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 78 %. Bei der Analyse des OS ergab sich für die Patienten im IMBRUVICA-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 57 %. Die Wirksamkeitsergebnisse aus Studie PCYC-1112-CA sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die Wirksamkeit war in allen untersuchten Subgruppen vergleichbar, Patienten mit oder ohne Deletion 17p, einem präspezifizierten Stratifizierungsfaktor, eingeschlossen (Tabelle 6 auf Seite 8).

Tabelle 6: Subgruppenanalyse des PFS (Studie PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle Patienten	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17p			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nein	264	0,194	(0,117; 0,323)
Purin-Analoga-refraktärer Krankheitsverlauf			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nein	216	0,242	(0,145; 0,404)
Alter			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Anzahl vorheriger Linien			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulk-Tumor			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Die Hazard Ratio basiert auf nicht-stratifizierten Analysen

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA

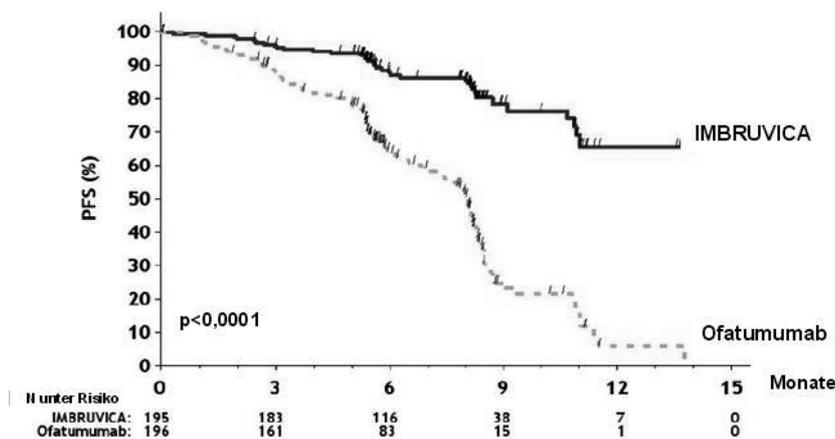


Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit CLL (Studie CLL3001)

Endpunkt	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS ^a		
Median (95 % CI), Monate	Nicht erreicht	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95 % CI: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95 % CI: 0,385; 1,024]	

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR = Hazard Ratio; ORR = Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)

^a IRC Auswertung.

^b IRC Auswertung, ORR (komplettes Ansprechen, komplettes Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarkserholung, noduläres partielles Ansprechen, partielles Ansprechen).

^c Medianes OS in beiden Armen nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 4 dargestellt.

Kombinationstherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit zuvor behandelter CLL wurden zudem in einer randomisierten, multizentrischen, doppel-blindeten, Phase-III-Studie mit IMBRUVICA in Kombination mit BR versus Placebo + BR (Studie CLL3001) untersucht. Die Patienten (n = 578) wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder IMBRUVICA 420 mg täglich oder Placebo in Kombination mit BR bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Alle Patienten erhielten BR über maximal sechs 28-Tage Zyklen. Bendamustin wurde in Zyklus 1 an den Tagen 2 und 3 und in den Zyklen 2–6 an den Tagen 1 und 2 bis Zyklus 6 in einer Dosis von 70 mg/m² über 30 Minuten intravenös infundiert. Rituximab wurde in einer Dosis von 375 mg/m²

im ersten Zyklus an Tag 1 und in einer Dosis von 500 mg/m² in den Zyklen 2 bis 6 jeweils an Tag 1 appliziert. Neunzig Patienten, die zu Placebo + BR randomisiert waren, wechselten nach einer IRC bestätigten Progression die Behandlung, um IMBRUVICA zu erhalten. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 31 bis 86 Jahre), 66 % waren Männer und 91 % Kaukasier. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 6 Jahre und die mediane Zahl der Vorbehandlungen war 2 (Bereich: 1 bis 11 Behandlungen). Bei Studienbeginn hatten 56 % der Patienten mindestens einen Tumor ≥ 5 cm und bei 26 % der Patienten lag eine 11q-Deletion vor.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde von einem IRC nach den Kriterien des IWCLL beurteilt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie CLL3001 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die Patienten erhielten 420 mg IMBRUVICA einmal täglich oral bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die vom Prüfarzt beurteilte ORR. Die ORR und DOR wurden anhand der Kriterien des *Third International Workshop of WM* beurteilt. Das Ansprechen auf IMBRUVICA ist in Tabelle 8 auf Seite 9 dargestellt.

MW

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit MW (IgM-sezernierendes lymphoplasmazytisches Lymphom) wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie mit 63 vorbehandelten Patienten untersucht. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Bereich: 44 bis 86 Jahre), 76 % waren Männer und 95 % Kaukasier. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 74 Monate und die mediane Zahl der Vorbehandlungen war 2 (Bereich: 1 bis 11 Behandlungen). Bei Studienbeginn lag der mediane IgM-Wert im Serum bei 3,5 g/dl und 60 % der Patienten waren anämisch (Hämoglobin ≤ 11 g/dl oder 6,8 mmol/l).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 1,0 Monaten (Bereich: 0,7–13,4 Monate). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden zudem von einem IRC geprüft und zeigten eine ORR von 83 % mit einer VGPR-Rate von 11 % und einer PR-Rate von 51 %.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden zudem von einem IRC geprüft und zeigten eine ORR von 83 % mit einer VGPR-Rate von 11 % und einer PR-Rate von 51 %.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IMBRUVICA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in MCL, CLL und LPL (lymphoplasmazytisches Lymphom) gewährt (bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ibrutinib wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert. Die mediane t_{max} beträgt 1 bis 2 Stunden. Die vollständige Bioverfügbarkeit unter Nüchternbedingungen (n = 8)

Tabelle 8: ORR und DOR bei Patienten mit MW

	Gesamt (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediane DOR Monate (Bereich)	NR (0,03+; 18,8+)

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); DOR = Ansprechdauer (Duration of Response); NR = nicht erreicht (Not Reached); MR = geringes Ansprechen (Minor Response); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); ORR = MR+PR+VGPR

lag bei 2,9% (90% CI = 2,1; 3,9) und war doppelt so hoch bei einer gleichzeitigen Mahlzeit. Die Pharmakokinetik von Ibrutinib unterscheidet sich bei Patienten mit unterschiedlichen B-Zell-Malignomen nicht signifikant. Die Ibrutinib-Exposition steigt mit Dosierungen bis 840 mg an. Bei den Patienten, die 560 mg erhielten, wurde eine AUC im *Steady State* von (Mittelwert \pm Standardabweichung) 953 \pm 705 ng h/ml beobachtet. Die Anwendung von Ibrutinib unter Nüchternbedingungen führte zu einer Exposition (AUC_{last}), die etwa 60% derjenigen beträgt, die entweder 30 Minuten vor, 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme oder 2 Stunden nach einem fettreichen Frühstück erreicht wird.

Die Löslichkeit von Ibrutinib ist pH-abhängig und bei einem höheren pH-Wert geringer. Bei nüchternen gesunden Probanden, die über 5 Tage 40 mg Omeprazol einmal täglich eingenommen haben, betrug die geometrischen Mittelwerte (90% CI) von AUC₀₋₂₄, AUC_{last} und C_{max} nach Anwendung einer Einzeldosis von 560 mg Ibrutinib 83% (68–102%), 92% (78–110%) bzw. 38% (26–53%) im Vergleich zu Patienten, die nur Ibrutinib erhalten haben.

Verteilung

Die reversible Bindung von Ibrutinib an humanes Plasmaprotein betrug *in vitro* 97,3% und war im Bereich von 50 bis 1.000 ng/ml nicht konzentrationsabhängig. Das scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady State* (V_{d,ss}/F) betrug etwa 10.000 l.

Biotransformation

Ibrutinib wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert, wobei ein Dihydrodiol-Metabolit mit einer inhibitorischen Aktivität gegenüber BTK entsteht, die etwa 15 Mal niedriger ist als die von Ibrutinib. Die Beteiligung von CYP2D6 an der Metabolisierung von Ibrutinib scheint minimal zu sein.

Daher sind bei Patienten mit verschiedenen CYP2D6-Genotypen keine Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Elimination

Die scheinbare Clearance (CL/F) beträgt etwa 1.000 l/h. Die Halbwertszeit von Ibrutinib beträgt 4 bis 13 Stunden.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem [¹⁴C]-Ibrutinib bei gesunden Probanden wurden etwa 90% der Radioaktivität innerhalb von 168 Stunden ausgeschieden, wobei der größte Teil (80%) in den Fäzes ausgeschieden wurde und <10% im Urin wiedergefunden wur-

den. Unverändertes Ibrutinib machte etwa 1% des in den Fäzes ausgeschiedenen radioaktiv markierten Produktes aus und wurde im Urin nicht gefunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Populationspharmakokinetische Daten zeigten, dass das Alter die Clearance von Ibrutinib aus dem Blutkreislauf nicht signifikant beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen mit IMBRUVICA durchgeführt.

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Daten zeigten, dass das Geschlecht die Clearance von Ibrutinib aus dem Blutkreislauf nicht signifikant beeinflusst.

Ethnische Zugehörigkeit

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen möglichen Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Ibrutinib zu beurteilen.

Körpergewicht

Populationspharmakokinetische Daten zeigten, dass das Körpergewicht (Bereich: 41–146 kg; Mittelwert [SD]: 83 [19 kg]) einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Clearance von Ibrutinib hat.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Clearance von Ibrutinib ist minimal; die Ausscheidung von Metaboliten im Urin macht <10% der Dosis aus. Bisher wurden keine Studien speziell bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Ibrutinib wird in der Leber metabolisiert. Es wurde eine Studie zu Leberfunktionsstörungen bei Probanden ohne Malignome durchgeführt, die eine einmalige Gabe von 140 mg des Arzneimittels unter nüchternen Bedingungen erhielten. Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion variierte zwischen den Probanden erheblich, aber im Durchschnitt wurde ein Anstieg der Ibrutinib-Exposition (AUC_{last}) um das 2,7-; 8,2- bzw. 9,8-Fache beobachtet bei Probanden mit leichter (n = 6, Child-Pugh Klasse A), mäßiger (n = 10, Child-Pugh Klasse B) bzw. schwerer (n = 8, Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung. Die freie Ibrutinib-

Fraktion stieg ebenfalls mit dem Grad der Funktionsstörung an und betrug bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung 3,0, 3,8 bzw. 4,8%; im Vergleich dazu betrug sie im Plasma gepaarter gesunder Kontrollen in dieser Studie 3,3%. Der entsprechende Anstieg der Exposition (AUC_{unbound, last}) von ungebundenem Ibrutinib wird bei Probanden mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung auf etwa das 4,1-, 9,8- bzw. 13-Fache geschätzt (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP-Substraten

In vitro-Studien zeigten, dass Ibrutinib ein schwacher, reversibler Inhibitor von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und intestinale (jedoch nicht hepatischem) CYP3A4 ist und keine klinisch relevante zeitabhängige Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 zeigt. Der Dihydrodiol-Metabolit von Ibrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2D6. Der Dihydrodiol-Metabolit ist *in vitro* ein höchstens schwacher Induktor von CYP450-Isoenzymen. Obwohl Ibrutinib ein sensitives CYP3A4-Substrat ist, hat es keinen klinisch relevanten Effekt auf die eigene Exposition.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren

In vitro-Studien zeigten, dass Ibrutinib kein Substrat von P-gp oder anderer großer Transporter (außer OCT2) ist. Der Dihydrodiol-Metabolit und andere Metabolite sind P-gp-Substrate. Ibrutinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp und BCRP (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 13-wöchigen Studien bei Ratten und Hunden wurden folgende unerwünschte Effekte festgestellt. Es zeigte sich, dass Ibrutinib bei Ratten und Hunden gastrointestinale Effekte (weicher Fäzes/Diarrhö und/oder Entzündung) und eine Lymphozytendepletion nach einer Dosis ohne beobachtete unerwünschte Effekte (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) von 30 mg/kg pro Tag bei beiden Spezies induzierte. Basierend auf der mittleren Exposition (AUC) bei der klinischen Dosis von 560 mg pro Tag betrug die AUC-Quotienten beim NOAEL bei männlichen bzw. weiblichen Ratten 2,6 bzw. 21, und bei männlichen bzw. weiblichen Hunden beim NOAEL 0,4 bzw. 1,8. Die Schwellenwerte für die niedrigste Dosis, bei der eine schädigende Wirkung beobachtet wurde (*Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg pro Tag) betrug beim Hund das 3,6-Fache (Männchen) bzw. das 2,3-Fache (Weibchen). Bei männlichen Ratten wurde bei Dosen \geq 100 mg/kg pro Tag eine mäßige Atrophie der Azinuszellen des Pankreas (als unerwünscht angesehen) beobachtet (Schwellenwert der AUC-Exposition 2,6-fach), während dies bei weiblichen Ratten bei Dosen bis zu 300 mg/kg pro Tag (Schwellenwert der AUC-Exposition 21,3-fach) nicht beobachtet wurde. Bei weiblichen Ratten, die \geq 100 mg/kg pro Tag (Schwellenwert der AUC-Exposition 20,3-fach) erhielten, wurde eine leichte Verringerung des trabekulären und kortikalen Knochens festgestellt. Alle Effekte auf Gastrointestinaltrakt, Lymphsystem und Skelett klangen

nach Erholungszeiten von 6–13 Wochen ab. Die Veränderungen im Pankreas klangen in vergleichbaren Zeiträumen teilweise ab.

Studien zur juvenilen Toxizität wurden nicht durchgeführt.

Karzinogenität/Genotoxizität

Ibrutinib erwies sich in einer 6-monatigen Studie mit transgenen (Tg.rasH2) Mäusen bei oralen Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag als nicht karzinogen, was etwa dem 23-Fachen (Männchen) bis 37-Fachen (Weibchen) der humanen AUC von Ibrutinib bei einer Dosis von 560 mg täglich entsprach.

Ibrutinib zeigte bei Untersuchungen an Bakterien, Säugetierzellen und Mäusen keine genotoxischen Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität

Bei trächtigen Ratten war Ibrutinib in einer Dosis von 80 mg/kg pro Tag mit erhöhten Postimplantationsverlusten und vermehrten viszeralen (Herz und große Gefäße) Fehlbildungen sowie Skelettanomalien assoziiert. Diese Dosis von 80 mg/kg pro Tag entsprach einem Sicherheitsabstand einer 14-fach höheren AUC von Patienten, die eine Tagesdosis von 560 mg erhielten. Bei einer Dosis von ≥ 40 mg/kg pro Tag Ibrutinib kam es zu einer Reduktion des Gewichts der Feten (AUC-Quotient von $\geq 5,6$ im Vergleich zu einer Tagesdosis von 560 mg bei Patienten). Demnach betrug der fetale NOAEL 10 mg/kg pro Tag (etwa das 1,3-Fache der AUC von Ibrutinib bei einer Dosis von 560 mg täglich) (siehe Abschnitt 4.6).

Bei trächtigen Kaninchen war Ibrutinib in einer Dosis von 15 mg/kg pro Tag oder höher mit Skelettfehlbildungen (verwachsenes Brustbein) und in einer Dosis von 45 mg/kg pro Tag mit erhöhten Postimplantationsverlusten assoziiert. Ibrutinib verursachte bei Kaninchen in einer Dosis von 15 mg/kg pro Tag Fehlbildungen (etwa das 2-Fache der Exposition (AUC) bei Patienten mit MCL, die 560 mg Ibrutinib täglich erhielten und das 2,8-Fache der Exposition bei Patienten mit CLL oder MW, die 420 mg Ibrutinib pro Tag erhielten). Demnach betrug der fetale NOAEL 5 mg/kg pro Tag (etwa das 0,7-Fache der AUC von Ibrutinib bei einer Dosis von 560 mg täglich) (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die Reproduktionsfähigkeit männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, die eine maximale Dosis von bis zu 100 mg/kg pro Tag (HED 16 mg/kg pro Tag) erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat (E487)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche mit 90 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/945/001 (90 Hartkapseln)
EU/1/14/945/002 (120 Hartkapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Oktober 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt