

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 oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab 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. IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.

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 und MW, entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination, beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich (für Details zu den Kombinationsregimen, siehe Abschnitt 5.1).

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

Bei der Anwendung von IMBRUVICA in Kombination mit einer Anti-CD20-Therapie wird empfohlen, IMBRUVICA vor der Anti-CD20-Therapie anzuwenden, wenn beides am gleichen Tag gegeben wird.

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 in der Tabelle unten beschrieben.

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 (Kreatinin-clearance 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 (Kreatinin-clearance < 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 ist 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.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsassozierte Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über Blutungsereignisse sowohl mit als auch ohne Thrombozytopenie berichtet. Diese umfassten weniger schwere Blutungsereignisse wie Hämatome, Nasenbluten und Petechien sowie schwere Blutungsereignisse, manche mit tödlichem Ausgang, einschließlich gastrointestinaler Blutungen, intrakranieller Hämorrhagie und Hämaturie.

Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollen nicht gleichzeitig mit IMBRUVICA eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen oder Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion hemmen (Thrombozytenaggregationshemmer), mit IMBRUVICA erhöht das Risiko für schwere Blutungen. Unter Therapie mit Antikoagulanzen wurde ein höheres Risiko für schwere Blutungen beobachtet als mit Thrombozytenaggregationshemmern. Die Risiken und Vorteile einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sind bei einer gleichzeitigen Anwendung mit IMBRUVICA abzuwägen. Es ist auf Anzeichen und Symptome für Blutungen zu achten.

Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl und Vitamin-E-Präparate sollen vermieden werden.

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 blutungsassozierten 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.

Milzruptur

Nach Absetzen der Behandlung mit IMBRUVICA wurden Fälle von Milzruptur berichtet. Krankheitsstatus und Milzgröße sollen sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall), wenn die Behandlung mit IMBRUVICA unterbrochen oder abgesetzt wird. Patienten, die Schmerzen im linken Oberbauch oder in der linken Schulter Spitze entwickeln, sollen untersucht werden und die Diagnose einer Milzruptur soll in Betracht gezogen werden.

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 Ver-

bindung gebracht. Die meisten Patienten mit einer letal verlaufenden Infektion hatten zudem eine Neutropenie. Die Patienten sollen auf Fieber, anomale Leberfunktions-tests, 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 wurden Fälle invasiver mykotischer Infektionen beobachtet, darunter Fälle von Aspergillose, Kryptokokkose und Infektionen mit *Pneumocystis jiroveci*. Einige der berichteten Fälle invasiver mykotischer Infektionen waren mit tödlichem Ausgang assoziiert.

Nach der Anwendung von Ibrutinib bei Patienten mit vorangehender oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (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 Untersuchungen 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.

Hepatische Ereignisse

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten sind Fälle von Hepatotoxizität, Hepatitis-B-Reaktivierung und Fälle von Hepatitis E, die chronisch sein können, aufgetreten. Leberversagen, einschließlich tödlicher Ereignisse, ist bei Patienten aufgetreten, die mit IMBRUVICA behandelt wurden. Die Leberfunktion und der Virushepatitis-Status sollen vor Beginn der Behandlung mit IMBRUVICA beurteilt werden. Patienten sollen während der Behandlung regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktionsparameter überwacht werden. Wie klinisch indiziert, sollen Viruslast und serologische Tests auf infektiöse Hepatitis gemäß den lokalen medizinischen Richtlinien durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen hepatische Ereignisse diagnostiziert wurden, ist in Erwägung zu ziehen, einen Experten für Lebererkrankungen zur Behandlung hinzuzuziehen.

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 pul-

monale Symptome überwacht werden. Wenn sich Symptome entwickeln, ist die Anwendung von IMBRUVICA zu unterbrechen und dieILD 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 und Herzinsuffizienz

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurde über Vorhofflimmern, Vorhofflattern sowie Fälle ventrikulärer Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz 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 Manifestationen, einschließlich kardialer Arrhythmien und Herzinsuffizienz, 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-Beurteilung durchgeführt werden.

Bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern, die eine Therapie mit Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Patienten sollen während der Behandlung mit IMBRUVICA auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz überwacht werden. In einigen dieser Fälle ging die Herzinsuffizienz nach dem Absetzen oder der Dosisreduktion von IMBRUVICA vollständig zurück oder verbesserte sich.

Zerebrovaskuläre Vorfälle

Fälle von zerebrovaskulären Vorfällen, transienten ischämischen Attacken und ischämischen Schlaganfällen einschließlich Todesfällen wurden bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten mit und ohne gleichzeitiges Vorhofflimmern und/oder Bluthochdruck berichtet. Bei den Fällen mit berichteter Latenz lagen zwischen der Einleitung der Behandlung mit IMBRUVICA und dem Auftreten zentraler ischämischer Gefäßerkrankungen in den meisten Fällen mehrere Monate (über 1 Monat in 78 % und über 6 Monate in 44 % der Fälle), was die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Patienten (siehe Abschnitt 4.4

Arrhythmie und Bluthochdruck und Abschnitt 4.8) betont.

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-melanozytären 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-melanozytären Hautkrebs zu überwachen.

Hypertonie

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten traten Fälle von Hypertonie auf (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck soll bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten regelmäßig kontrolliert werden und während der Behandlung mit IMBRUVICA soll bei Bedarf eine antihypertensive Therapie initiiert oder eine bereits bestehende antihypertensive Therapie angepasst werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei mit IMBRUVICA behandelten Patienten wurden Fälle von HLH (einschließlich tödlicher Fälle) berichtet. HLH ist eine lebensbedrohliche pathologische Aktivierung des Immunsystems, die durch klinische Anzeichen und Symptome einer systemischen Hyperinflammation gekennzeichnet ist. HLH ist gekennzeichnet durch Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyceridämie, hohe Serum-Ferritinwerte und Zytopenien. Die Patienten sollen über Symptome einer HLH informiert werden. Patienten, die frühe Manifestationen einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems entwickeln, sollen sofort untersucht und die Diagnose einer HLH soll in Betracht gezogen werden.

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).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Probanden 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.

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit B-Zell-Malignomen hatte eine einzelne Dosis von 560 mg Ibrutinib keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition des CYP3A4-Substrats Midazolam. In derselben Studie hatte eine zweiwöchige Behandlung mit Ibrutinib in einer täglichen Dosis von 560 mg keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik der oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), des CYP3A4-Substrats Midazolam oder des CYP2B6-Substrats Bupropion.

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.

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 gestillte Kinder 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

IMBRUVICA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Diarrhö, Neutropenie, muskuloskeletale Schmerzen, Hautausschlag, Blutungen (z. B. Blutergüsse), Thrombozytopenie, Übelkeit, Fieber, Arthralgie und Infektion der oberen Atemwege. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ($\geq 5\%$) waren: Neutropenie, Lymphozytose, Thrombozytopenie, Pneumonie und Hypertonie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.552 Patienten, die mit IMBRUVICA in drei klinischen Phase-II-Studien und sieben randomisierten Phase-III-Studien behandelt wurden sowie auf 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 mediane Dauer der Behandlung mit IMBRUVICA im gepoolten Datensatz betrug 17,4 Monate. Die mediane Behandlungsdauer bei CLL/SLL betrug 18,2 Monate (bis zu 52 Monate); bei MCL betrug sie 11,7 Monate (bis zu 28 Monate); bei MW betrug sie 21,6 Monate (bis zu 37 Monate).

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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Von den 1.552 Patienten, deren B-Zell-Malignome mit IMBRUVICA behandelt wurden, brachen 6 % die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese schlossen Pneumonien, Vorhofflimmern, Thrombozytopenie, Blutungen, Neutropenie, Hautausschlag und Arthralgie ein. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei etwa 8 % der Patienten auf.

Ältere

Von den 1.552 Patienten, die mit IMBRUVICA behandelt wurden, waren 52 % 65 Jahre oder älter. Pneumonien vom Grad 3 oder höher (bei 12 % der Patienten ≥ 65 Jahre)

versus 5 % der Patienten < 65 Jahre) und Thrombozytopenien vom Grad 3 oder höher (bei 12 % der Patienten ≥ 65 Jahre versus 6 % der Patienten < 65 Jahre) traten häufiger bei älteren mit IMBRUVICA behandelten Patienten auf.

Langzeitsicherheit

Die Sicherheitsdaten der Langzeitbehandlung mit IMBRUVICA über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren von 1.284 Patienten (CLL/SLL nicht vorbehandelt $n = 162$, CLL/SLL rezidiert/refraktär $n = 646$, rezidiertes/refraktäres MCL $n = 370$ und MW $n = 106$) wurden analysiert. Die mediane Behandlungsdauer bei CLL/SLL betrug 51 Monate (Bereich: 0,2 bis 98 Monate), wobei 70 % bzw. 52 % der Patienten länger als 2 Jahre bzw. 4 Jahre behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer bei MCL betrug 11 Monate (Bereich: 0 bis 87 Monate), wobei 31 % bzw. 17 % der Patienten länger als 2 Jahre bzw. 4 Jahre behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer bei MW betrug 47 Monate (Bereich: 0,3 bis 61 Monate), wobei 78 % bzw. 46 % der Patienten länger als 2 Jahre bzw. 4 Jahre behandelt wurden. Das allgemein bekannte Sicherheitsprofil der Patienten, die IMBRUVICA erhielten, war mit Ausnahme vermehrt auftretender Hypertonie konsistent, wobei keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. Die Prävalenz für Hypertonie Grad 3 oder höher betrug 4 % (Jahr 0–1), 7 % (Jahr 1–2), 9 % (Jahr 2–3), 9 % (Jahr 3–4) und 9 % (Jahr 4–5). Die Gesamtinzidenz für den 5-Jahres-Zeitraum betrug 11 %.

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.

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*#	14	8
		Infektion der oberen Atemwege	20	1
		Infektion der Haut*	15	3
	Häufig	Sepsis*#	4	3
		Harnwegsinfektion	9	2
		Sinusitis*	10	1
	Gelegentlich	Kryptokokken-Infektionen*	< 1	0
		Pneumocystis-Infektionen*#	1	< 1
		Aspergillus-Infektionen*	< 1	< 1
Hepatitis-B-Reaktivierung® #		< 1	< 1	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Nicht-melanozytärer Hautkrebs*	6	1
		Basalzellkarzinom	4	< 1
		Plattenepithelzellkarzinom	2	< 1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie*	38	29
		Thrombozytopenie*	32	9
		Lymphozytose*	19	14
	Häufig	Febrile Neutropenie	4	4
		Leukozytose	5	4
	Selten	Leukostasesyndrom	< 1	< 1
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Interstitielle Lungenerkrankung*.#	2	< 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperurikämie	10	1
	Gelegentlich	Tumorlysesyndrom	1	1
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel	12	< 1
		Kopfschmerz	19	1
	Häufig	Periphere Neuropathie*	8	< 1
	Gelegentlich	Zerebrovaskulärer Vorfall#	< 1	< 1
		Transitorische ischämische Attacke	< 1	< 1
Selten	Ischämischer Schlaganfall#	< 1	< 1	
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen	7	0
	Gelegentlich	Augenblutung‡	< 1	0
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz*.#	2	1
		Vorhofflimmern	7	4
		Ventrikuläre Tachyarrhythmie*.#	1	< 1
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Blutung*#	32	1
		Bluterguss*	25	1
		Hypertonie*	18	8
	Häufig	Nasenbluten	8	< 1
		Petechien	6	0
	Gelegentlich	Subdurales Hämatom#	1	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö	42	3
		Erbrechen	14	1
		Stomatitis*	14	1
		Übelkeit	28	1
		Obstipation	16	< 1
		Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberversagen*.#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag*	35	3
	Häufig	Urtikaria	1	< 1
		Erythem	2	0
		Onychoklasie	3	0
	Gelegentlich	Angioödem	< 1	< 1
		Pannikulitis*	< 1	< 1
		Neutrophile Dermatosen*	< 1	< 1
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt	Nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie	20	2
		Muskelspasmen	14	< 1
		Muskuloskeletale Schmerzen*	37	3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber	22	1
		Periphere Ödeme	18	1
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Blutkreatininspiegel	11	< 1

† Häufigkeiten sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.

* Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.

‡ In manchen Fällen mit Sehverlust verbunden.

Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EL01.

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 rezidiertem 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 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 rezidiertem 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.

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.

Tabelle 2: ORR und DOR bei Patienten mit rezidiertem 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)

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 Temozolimum geringer (27 % versus 52 %) und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war mit Ibrutinib länger als mit Temozolimum (HR 0,27; p<0,0001).

CLL

Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL Einzelsubstanz

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 β2-Mikroglobulin >3,5 mg/l, 47 % hatten eine CrCl<60 ml/min, bei 20 % der Patienten lag eine 11q-Deletion vor, bei 6 % der Patienten lag eine 17p-Deletion/Tumorprotein 53 (TP53)-Mutation vor und bei 44 % der Patienten lag eine unmutierte IGHV-Region (Immunglobulin Heavy Chain Variable) vor.

Im Hinblick auf das 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.

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

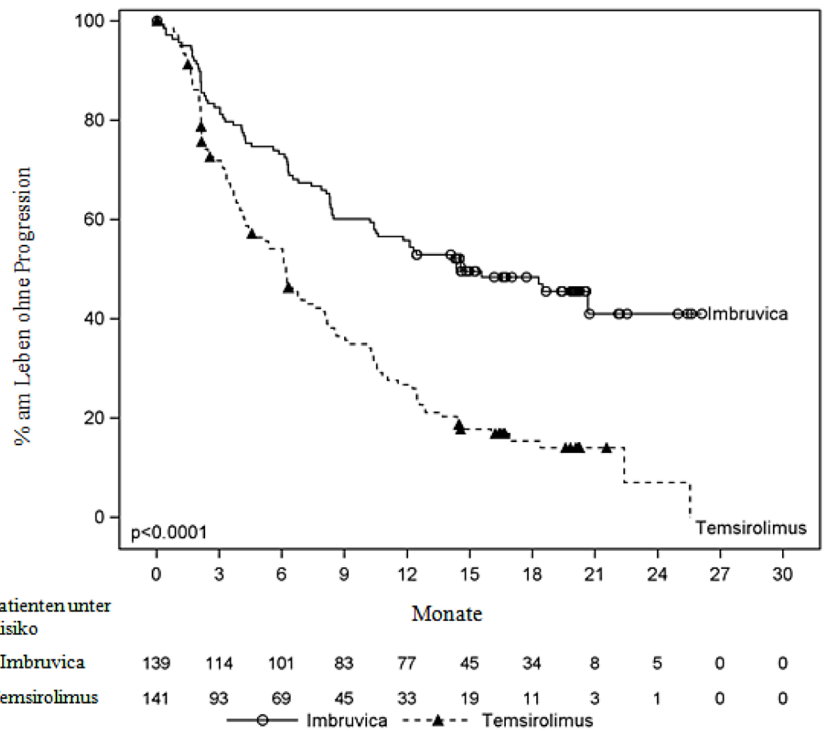


Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL (Studie MCL3001)

Endpunkt	IMBRUVICA N=139	Temozolimum 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.

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

stellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS werden in Abbildungen 2 bzw. 3 auf Seite 8 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 Verbes-

serung wie folgt: Thrombozyten 77,1% versus 42,9%; Hämoglobin 84,3% versus 45,5% für Ibrutinib bzw. Chlorambucil.

48-monatige Nachbeobachtung

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten in der Studie PCYC-1115-CA und der dazugehörigen Anschlussstudie wurde bei den Patienten im IMBRUVICA-Arm laut Beurteilung des Prüfarztes eine 86%ige Verringerung des Risikos für Tod oder Progression beobachtet. Das mediane vom Prüfarzt beurteilte PFS wurde im IMBRUVICA-Arm nicht erreicht und betrug 15 Monate [95% CI (10,22; 19,35)] im Chlorambucil-Arm; (HR=0,14 [95% CI (0,09; 0,21)]). Das geschätzte 4-Jahres-PFS betrug 73,9% im IMBRUVICA-Arm und 15,5% im Chlorambucil-Arm. Die aktualisierte Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 4 dargestellt. Die vom Prüfarzt beurteilte ORR betrug 91,2% im IMBRUVICA-Arm versus 36,8% im Chlorambucil-Arm. Die CR-Rate gemäß IWCLL-Kriterien betrug 16,2% im IMBRUVICA-Arm versus 3,0% im Chlorambucil-Arm. Zum Zeitpunkt der Langzeitnachbeobachtung erhielten insgesamt 73 Patienten (54,9%), die ursprünglich für den Chlorambucil-Arm randomisiert worden waren, inzwischen Ibrutinib als Cross-over-Behandlung. Die geschätzte Kaplan-Meier-Marke für das OS nach 48 Monaten betrug 85,5% im IMBRUVICA-Arm.

Der Behandlungseffekt von Ibrutinib in der Studie PCYC-1115-CA war bei Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, 11q-Deletion und/oder unmutiertem IGHV konsistent.

Kombinationstherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/nicht vorbehandeltem SLL wurden zudem in einer randomisierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie (PCYC-1130-CA) zu IMBRUVICA in Kombination mit Obinutuzumab versus Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab untersucht. In die Studie wurden Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter oder < 65 Jahren mit Begleiterkrankungen, verringerter Nierenfunktion, gemessen als Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min, oder dem Vorhandensein einer 17p-Deletion/TP53-Mutation aufgenommen. Die Patienten (n = 229) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 420 mg IMBRUVICA täglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder Chlorambucil in einer Dosis von 0,5 mg/kg an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus für 6 Zyklen. In beiden Armen erhielten die Patienten 1.000 mg Obinutuzumab an den Tagen 1, 8 und 15 des ersten Zyklus, gefolgt von einer Behandlung am jeweils ersten Tag der 5 folgenden Zyklen (insgesamt 6 Zyklen mit je 28 Tagen). Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 40 bis 87 Jahre), 64% waren Männer und 96% waren Kaukasier. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 (48%) oder 1–2

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

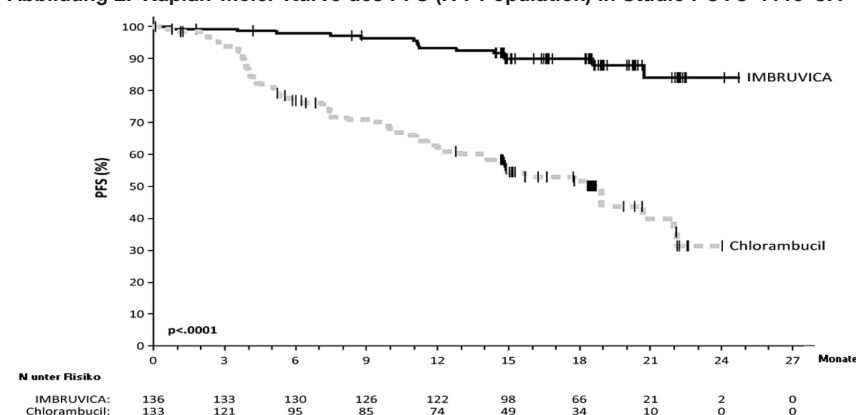


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des OS (ITT Population) in Studie PCYC-1115-CA

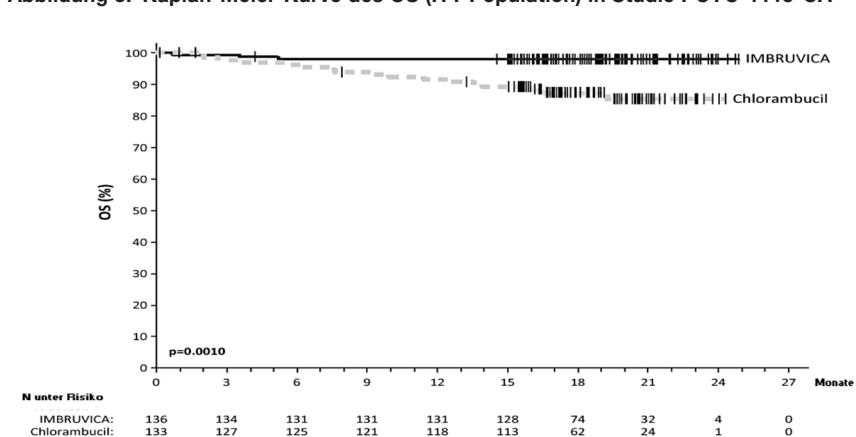
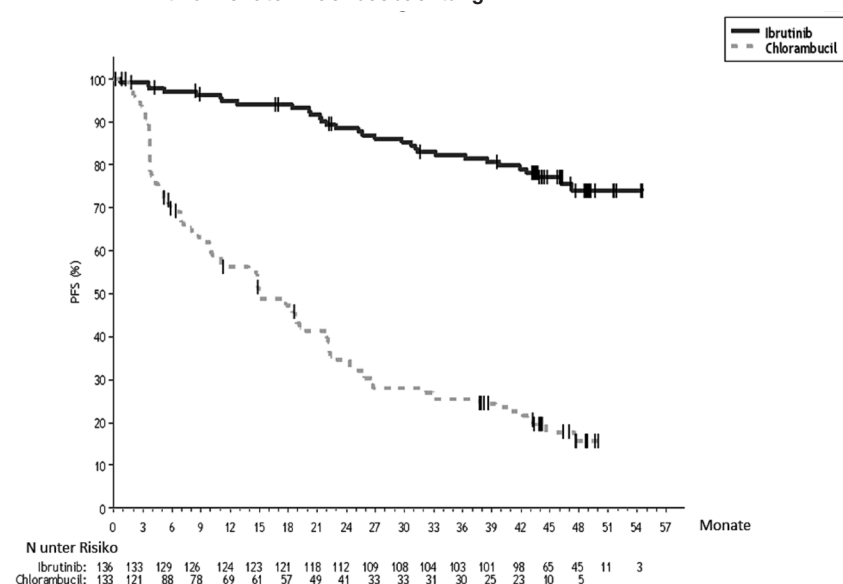


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie PCYC-1115-CA mit 48 Monaten Nachbeobachtung



(52%). Zu Studienbeginn hatten 52% ein fortgeschrittenes klinisches Stadium (Rai-Stadium III oder IV), 32% der Patienten hatten einen Bulk-Tumor (≥ 5 cm), 44% hatten Anämie zu Studienbeginn, 22% hatten Thrombozytopenie zu Studienbeginn, 28% hatten eine CrCl von < 60 ml/min und der mediane ClRS-G (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) war 4 (Bereich: 0 bis 12). Zu Studienbeginn lag bei 65% der Pa-

tienten eine CLL/ein SLL mit Hochrisikofaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation [18%], 11q-Deletion [15%] oder unmutiertes IGHV [54%]) vor.

Das PFS wurde von einem IRC gemäß IWCLL-Kriterien beurteilt und damit eine 77%ige statistisch signifikante Verringerung des Risikos für Tod oder Progression im IMBRUVICA-Arm ermittelt. Bei einer media-

nen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten in der Studie wurde das mediane PFS im IMBRUVICA+Obinutuzumab-Arm nicht erreicht; im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm betrug es 19 Monate. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie PCYC-1130-CA sind in Tabelle 5 und die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 5 dargestellt.

Der Behandlungseffekt mit Ibrutinib war bei den CLL/SLL-Hochrisikopopulationen (17p-Deletion/TP53-Mutation, 11q-Deletion oder unmutiertes IGHV) mit einem PFS HR von 0,15 [95 % CI (0,09; 0,27)] konsistent, wie in Tabelle 6 auf Seite 10 dargestellt. Die geschätzten 2-Jahres-PFS-Raten für die CLL/SLL-Hochrisikopopulationen betragen 78,8 % [95 % CI (67,3; 86,7)] im IMBRUVICA + Obinutuzumab-Arm bzw. 15,5 % [95 % CI (8,1; 25,2)] im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

Infusionsbedingte Reaktionen aller Schweregrade wurden bei 25 % der mit IMBRUVICA + Obinutuzumab behandelten Patienten und bei 58 % der mit Chlorambucil + Obinutuzumab behandelten Patienten beobachtet. Infusionsbedingte Reaktionen Grad 3 oder höher oder schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 3 % der mit IMBRUVICA + Obinutuzumab behandelten Patienten und bei 9 % der mit Chlorambucil + Obinutuzumab behandelten Patienten beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL oder nicht vorbehandeltem SLL wurden in einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie (E1912) mit IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab (IR) im Vergleich zur Standardchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) weiter untersucht. In die Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit CLL oder SLL aufgenommen, die 70 Jahre oder jünger waren. Patienten mit einer 17p-Deletion wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Patienten (n = 529) wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder IR oder FCR. IMBRUVICA wurde in einer Dosis von 420 mg täglich angewendet bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Fludarabin wurde in einer Dosis von 25 mg/m² angewendet, und Cyclophosphamid wurde in einer Dosis von 250 mg/m² angewendet, jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 der Zyklen 1–6. Rituximab wurde im Zyklus 2 im IR-Arm und im Zyklus 1 im FCR-Arm angewendet und wurde am Tag 1 des ersten Zyklus in einer Dosis von 50 mg/m², am Tag 2 des ersten Zyklus in einer Dosis von 325 mg/m² und am Tag 1 von 5 Tagen der nachfolgenden Zyklen in einer Dosis von 500 mg/m² angewendet. Insgesamt über 6 Zyklen lang. Jeder Zyklus dauerte 28 Tage.

Das Medianalter betrug 58 Jahre (Bereich, 28 bis 70 Jahre), 67 % waren männlich und 90 % waren Kaukasier. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (98 %) oder 2 (2 %). Zu Studienbeginn hatten 43 % der Patienten ein Rai-Stadium III oder IV und

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie PCYC-1130-CA

Endpunkt	IMBRUVICA + Obinutuzumab N = 113	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 116
Progressionsfreies Überleben^a		
Anzahl der Ereignisse (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Median (95 % CI), Monate	Nicht erreicht	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95 % CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Gesamtansprecherate^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

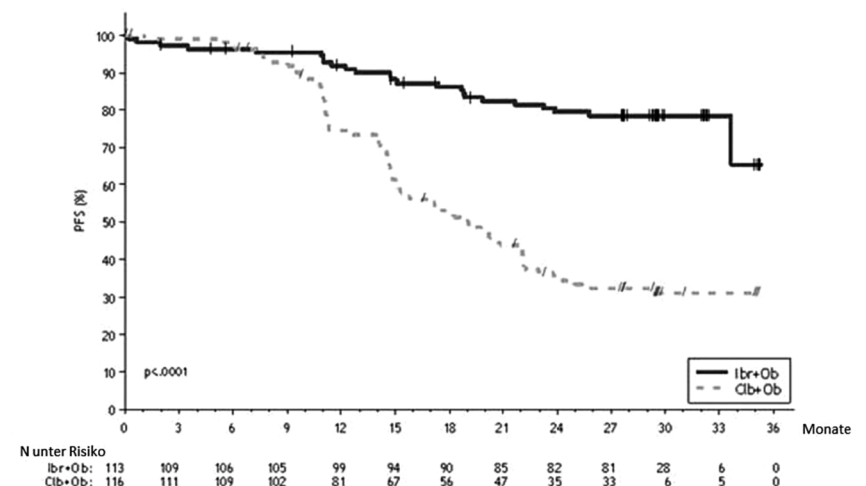
CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR = Hazard Ratio; CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response)

^a IRC-Auswertung.

^b Beinhaltet einen (1) Patienten im IMBRUVICA + Obinutuzumab-Arm mit komplettem Ansprechen bei unvollständiger Knochenmarkerholung (CRI).

^c PR = PR + nPR.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie PCYC-1130-CA



bei 59 % der Patienten lag ein CLL/SLL mit Hochrisikofaktoren (TP53-Mutation [6 %], 11q-Deletion [22 %] oder unmutiertes IGHV [53 %]) vor.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit der Studie von 37 Monaten sind die Wirksamkeitsergebnisse für E1912 in Tabelle 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für PFS gemäß IWCLL-Kriterien und OS sind in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 10 und Abbildung 6 auf Seite 11 sowie Abbildung 7 auf Seite 11

Der Behandlungseffekt von Ibrutinib war in der gesamten CLL/SLL-Hochrisikopopulation (TP53-Mutation, 11q-Deletion oder unmutiertes IGHV) konsistent mit einer PFS-HR von 0,23 [95 % CI (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, wie in Tabelle 8 dargestellt. Die geschätzten 3-Jahres-PFS-Raten für die CLL/SLL-Hochrisikopopulationen betragen 90,4 % [95 % CI (85,4; 93,7)] und 60,3 % [95 % CI (46,2; 71,8)] im IR- bzw. im FCR-Arm.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 11

Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben Einzelsubstanz

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 Bulke-

Tumor (≥ 5 cm), 35,3 % hatten eine 17p-Deletion und 31,4 % hatten eine 11q-Deletion.

Die ORR wurde von Prüfarzten 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 (wobei 50 % der Patienten eine 17p-Deletion/TP53-Mutation hatten), bei 24 % eine 11q-Deletion und bei 47 % der Patienten unmutiertes IGHV vor.

Im Hinblick auf das 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 Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie PCYC-1112-CA sind in Tabelle 9 auf Seite 12 dargestellt.

Die Wirksamkeit war in allen untersuchten Subgruppen vergleichbar, Patienten mit oder ohne Deletion 17p, einem präspezifizierten Stratifizierungsfaktor, eingeschlossen (Tabelle 10 auf Seite 12).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 8 auf Seite 12 dargestellt.

Abschließende Analyse nach 65-monatiger Nachbeobachtung

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten in der Studie PCYC-1112-CA wurde bei den Patienten im IMBRUVICA-Arm laut Beurteilung des Prüfarztes eine 85%ige Verringerung des Risikos für Tod oder Progression beobachtet. Das mediane vom Prüfarzt beurteilte PFS gemäß IWCLL-Kriterien betrug 44,1 Monate [95 % CI (38,47;

Tabelle 6: Subgruppen-Analyse des PFS (Studie PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle Patienten	229	0,231	0,145; 0,367
Hochrisiko (17p-Del./TP53/11q-Del./unmutiertes IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087; 0,270
Nein	81	0,521	0,221; 1,231
17p-Del./TP53			
Ja	41	0,109	0,031; 0,380
Nein	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
17p-Deletion	32	0,141	0,039; 0,506
11q-Deletion	35	0,131	0,030; 0,573
Andere	162	0,302	0,176; 0,520
Unmutiertes IGHV			
Ja	123	0,150	0,084; 0,269
Nein	91	0,300	0,120; 0,749
Alter			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Bulk-Tumor			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai-Stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG gemäß CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Die Hazard Ratio basiert auf einer nicht-stratifizierten Analyse. CRF = Case Report Form (Dokumentationsbogen)

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie E1912

Endpunkt	Ibrutinib+Rituximab (IR) N = 354	Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) N = 175
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl der Ereignisse (%)	41 (12)	44 (25)
Krankheitsprogression	39	38
Todesfälle	2	6
Median (95 % CI), Monate	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95 % CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-Wert ^a	< 0,0001	
Gesamtüberleben		
Anzahl der Todesfälle (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95 % CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-Wert ^a	0,0007	
Gesamtansprechrates^b (%)	96,9	85,7

^a Der p-Wert basiert auf einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test.

^b Durch den Prüfarzt beurteilt.

HR = Hazard Ratio; NE = nicht auswertbar (Not Evaluable)

56,18]) im IMBRUVICA-Arm bzw. 8,1 Monate [95 % CI (7,79; 8,25)] im Ofatumumab-Arm; HR= 0,15 [95 % CI (0,11; 0,20)]. Die aktualisierte Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 9 auf Seite 13 dargestellt. Die vom Prüfarzt beurteilte ORR betrug 87,7 % im IMBRUVICA-Arm versus 22,4 % im Ofatumumab-Arm. Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse erhielten

133 der 196 Patienten (67,9 %), die ursprünglich für den Ofatumumab-Arm randomisiert worden waren, inzwischen Ibrutinib als Cross-over-Behandlung. Das mediane vom Prüfer geschätzte PFS2 (Zeit von der Randomisierung bis zum PFS-Ereignis nach der ersten antineoplastischen Folge-therapie) gemäß IWCLL-Kriterien betrug 65,4 Monate [95 % CI (51,61; nicht schätz-

bar] im IMBRUVICA-Arm und 38,5 Monate [95% CI (19,98; 47,24)] im Ofatumumab-Arm; HR = 0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Das mediane OS im IMBRUVICA-Arm betrug 67,7 Monate [95% CI (61,0; nicht schätzbar)].

Der Behandlungseffekt von Ibrutinib in der Studie PCYC-1112-CA war bei Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, 11q-Deletion und/oder unmutiertem IGHV konsistent.

Kombinationstherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit zuvor behandelter CLL wurden zudem in einer randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, 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 PFS wurde von einem IRC nach den Kriterien des IWCLL beurteilt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie CLL3001 sind in Tabelle 11 auf Seite 13 dargestellt.

MW

Einzelsubstanz

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).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie E1912

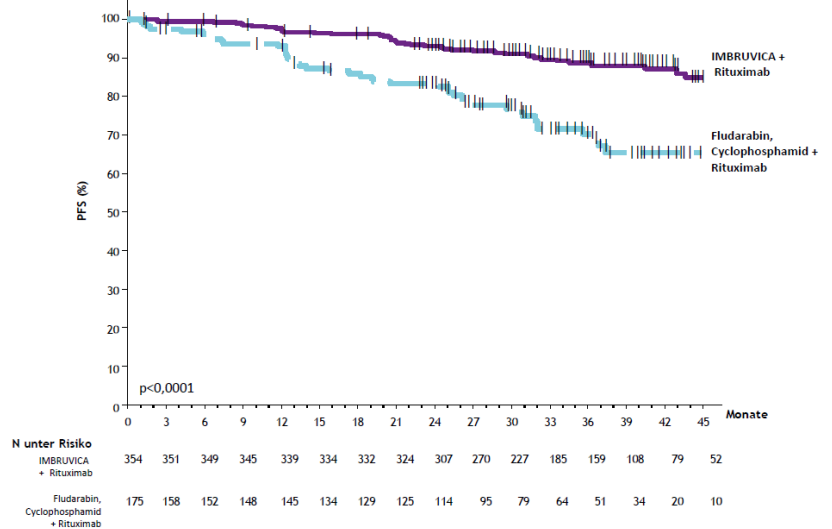
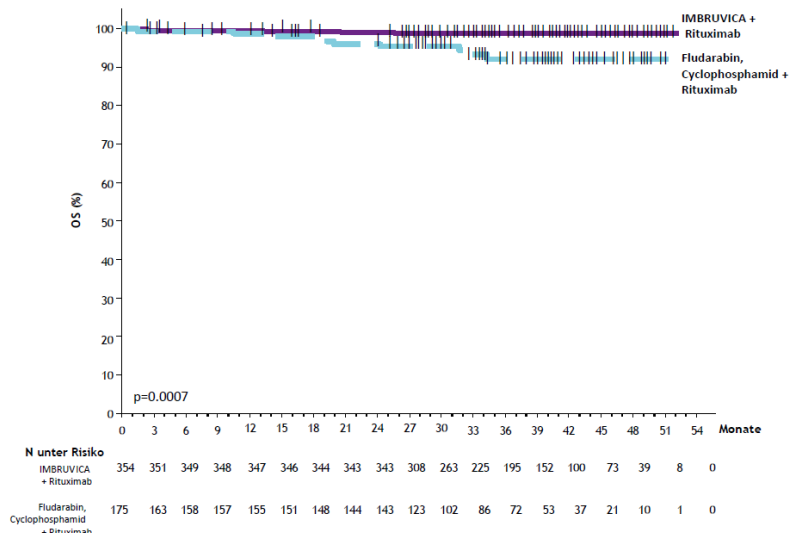


Tabelle 8: Subgruppen-Analyse des PFS (Studie E1912)

	N	Hazard Ratio	95% CI
Alle Patienten	529	0,340	0,222; 0,522
Hochrisiko (TP53/11q-Deletion/unmutiertes IGHV)			
Ja	313	0,231	0,132; 0,404
Nein	216	0,568	0,292; 1,105
11q-Deletion			
Ja	117	0,199	0,088; 0,453
Nein	410	0,433	0,260; 0,722
Unmutiertes IGHV			
Ja	281	0,233	0,129; 0,421
Nein	112	0,741	0,276; 1,993
Bulk-Tumor			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai-Stadium			
0/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1–2	194	0,551	0,271; 1,118

Die Hazard Ratio basiert auf einer nicht-stratifizierten Analyse.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des OS (ITT Population) in Studie E1912



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 12 auf Seite 13 dargestellt.

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 %.

Kombinationstherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit MW wurden zudem bei nicht vorbehandelten oder vorbehandelten Patienten in einer randomisierten, multizentrischen doppelblinden Phase-III-Studie mit IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab versus Placebo in Kombination mit Rituximab (PCYC-1127-CA) untersucht. Die Patienten (n = 150) wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder 420 mg IMBRUVICA täglich oder Placebo in Kombination mit Rituximab bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Rituximab wurde in 4 aufeinanderfolgenden Wochen (Wochen 1–4) wöchentlich in einer Dosis von 375 mg/m² angewendet, gefolgt von einem zweiten Zyklus mit einer wöchentlichen Gabe von Rituximab in 4 aufeinanderfolgenden Wochen (Wochen 17–20).

Das mediane Alter betrug 69 Jahre (Bereich: 36 bis 89 Jahre), 66 % waren Männer und 79 % waren Kaukasier. Dreiundneunzig Prozent der Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 und 7 % der Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 2. Fünfundvierzig Prozent der Patienten waren nicht vorbehandelt und 55 % der Patienten waren vorbehandelt. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 52,6 Monate (nicht vorbehandelte Patienten = 6,5 Monate und vorbehandelte Patienten = 94,3 Monate). Bei den vorbehandelten Patienten betrug die mediane Anzahl der Vorbehandlungen 2 (Bereich: 1 bis 6 Behandlungen). Bei Studienbeginn betrug der mediane IgM-Wert im Serum 3,2 g/dl (Bereich: 0,6 bis 8,3 g/dl), 63 % der Patienten waren anämisch (Hämoglobin ≤ 11 g/dl oder 6,8 mmol/l) und MYD88-L265P-Mutationen lagen bei 77 % der Patienten vor, bei 13 % der Patienten lagen sie nicht vor und bei 9 % der Patienten konnte der Mutationsstatus nicht beurteilt werden.

In der primären Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,5 Monaten betrug die vom IRC bewertete PFS-Hazard-Ratio 0,20 [95 % CI (0,11; 0,38)]. Die PFS-Hazard-Ratio für nicht vorbehandelte Patienten, für vorbehandelte Patienten und für Patienten mit oder ohne MYD88-L265P-Mutationen entsprach der PFS-Hazard-Ratio der ITT-Population.

Bei 1 % der mit IMBRUVICA + Rituximab behandelten Patienten und bei 16 % der mit Placebo + Rituximab behandelten Patienten

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit 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.

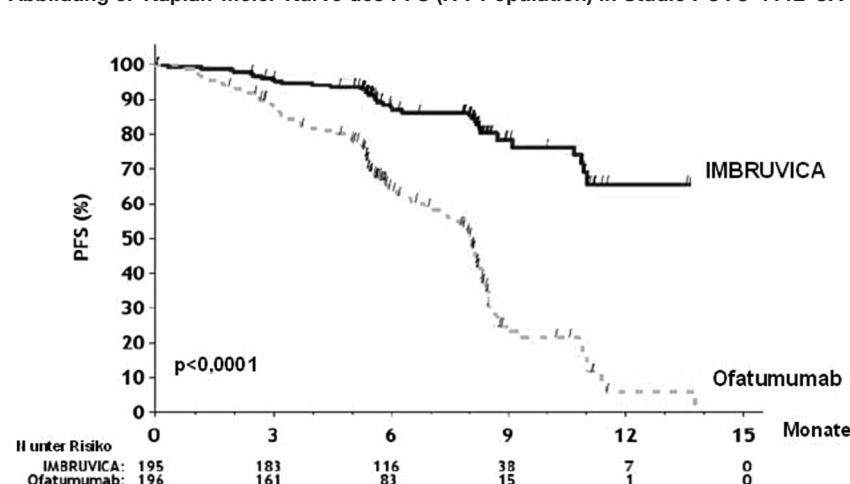
Mediane Nachbeobachtungszeit in der Studie = 9 Monate

Tabelle 10: 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 8: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA



ten wurden infusionsbedingte Reaktionen vom Grad 3 oder 4 beobachtet.

Ein Wiederaufflammen (Flare) des Tumors in Form einer IgM-Erhöhung trat bei 8 % der Patienten im IMBRUVICA + Rituximab-Arm und bei 46,7 % der Patienten im Placebo + Rituximab-Arm auf.

Abschließende Analyse nach 63-monatiger Nachbeobachtung

Bei einer Gesamtnachbeobachtungszeit von 63 Monaten sind die von einem IRC zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse beurteilten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus PCYC-1127-CA in Tabelle 13 und die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in Abbildung 10 dargestellt. Die PFS-Hazard-Ratio bei nicht vorbehandelten Patienten (0,31 [95 % CI (0,14; 0,69)]) und bei vorbehandelten Patienten (0,22 [95 % CI (0,11; 0,43)]) stimmt mit der PFS-Hazard-Ratio in der ITT-Population überein.

Siehe Tabelle 13 und Abbildung 10 auf Seite 14

In der Studie PCYC-1127-CA gab es einen separaten Monotherapie-Arm mit 31 Patienten mit vorbehandeltem MW, bei denen eine vorherige Rituximab-haltige Behandlung fehlgeschlagen war und die IMBRUVICA als Einzelsubstanz erhielten. Das mediane Alter war 67 Jahre (Bereich: 47 bis 90 Jahre). Einundachtzig Prozent der Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 und 19 % der Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 2. Die mediane Anzahl der Vorbehandlungen betrug 4 (Bereich: 1 bis 7 Behandlungen). Bei einer Gesamtnachbeobachtungszeit von 61 Monaten betrug die im Monotherapie-Arm der Studie PCYC-1127-CA beobachtete Ansprechrate gemäß IRC-Bewertung 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 33 Monate (Bereich: 2,4 bis 60,2+ Monate). Die im Monotherapie-Arm beobachtete Gesamtansprechrate gemäß IRC betrug 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Die mediane Dauer des Gesamtansprechens betrug 39 Monate (Bereich: 2,07 bis 60,2+ Monate).

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 (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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) 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

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA bei abschließender Analyse nach 65 Monaten Nachbeobachtung

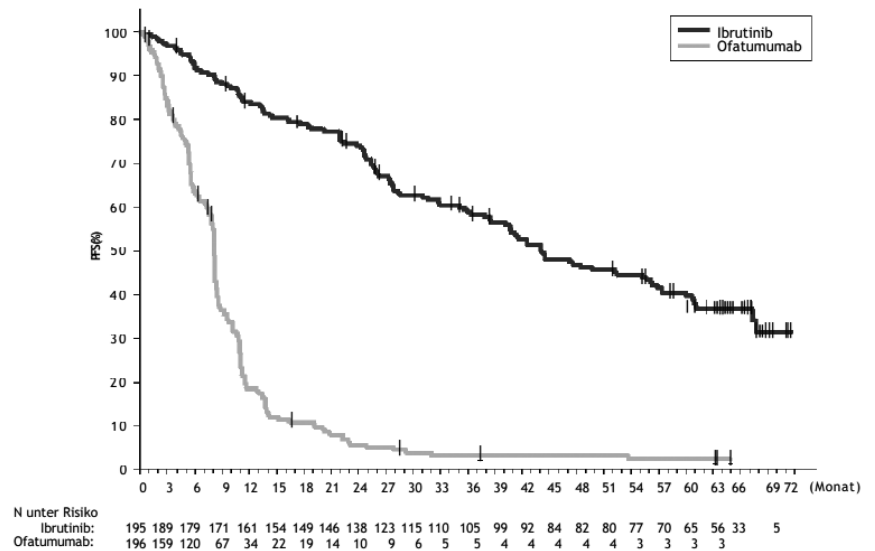


Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit CLL (Studie CLL3001)

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.

Tabelle 12: 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

Mediane Nachbeobachtungszeit in der Studie = 14,8 Monate

eine AUC im *Steady State* von (Mittelwert ± Standardabweichung) 953±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 AUC_{0-24} , 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 wurden. 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 zeigen, 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 zeigen, 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 zeigen, 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 vari-

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie PCYC-1127-CA (Abschlussanalyse*)

Endpunkt	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Progressionsfreies Überleben^{a, b}		
Anzahl der Ereignisse (%)	22 (29)	50 (67)
Median (95 % CI), Monate	Nicht erreicht	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95 % CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-Wert	<0,0001	
Zeit bis zur nächsten Behandlung		
Median (95 % CI), Monate	Nicht erreicht	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95 % CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Bestes Gesamtansprechen (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Gesamtansprechrates^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
Mediane Dauer des Gesamtansprechens, Monate (Bereich)	Nicht erreicht (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Ansprechrates (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)		
Mediane Dauer des Ansprechens, Monate (Bereich)	Nicht erreicht (1,9+; 58,9+)	Nicht erreicht (4,6; 49,7+)
Rate anhaltender Verbesserung der Hämoglobinwerte^e (%)		
	77,3	42,7

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); HR = Hazard Ratio; MR = Geringes Ansprechen (Minor Response); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); R = Rituximab; VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

* Mediane Nachbeobachtungszeit in der Studie = 49,7 Monate.

^a IRC-Auswertung.

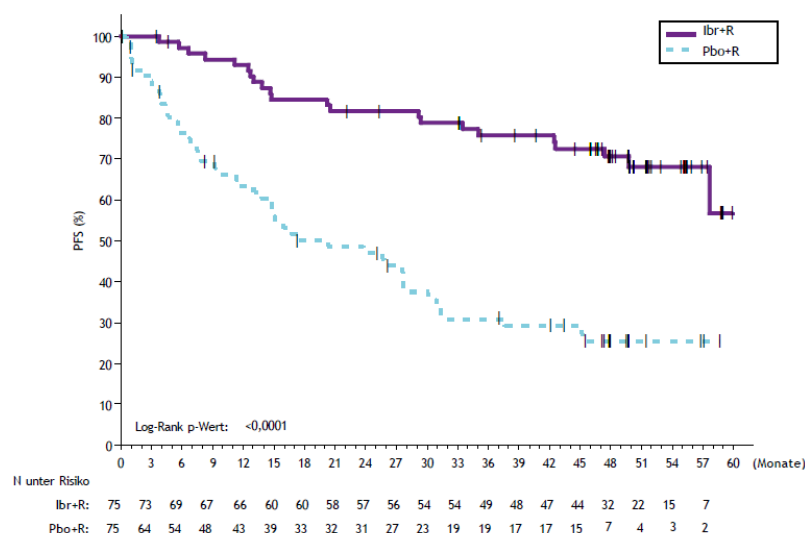
^b Die Schätzungen für das 4-Jahres-PFS betragen 70,6 % [95 % CI (58,1; 80,0)] im IMBRUVICA+R-Arm gegenüber 25,3 % [95 % CI (15,3; 36,6)] im Placebo+R-Arm.

^c Der mit der Ansprechrates assoziierte p-Wert war < 0,0001.

^d Die Ansprechrates betrug 76 % versus 41 % bei nicht vorbehandelten Patienten und 76 % versus 22 % bei vorbehandelten Patienten im IMBRUVICA+R-Arm bzw. im Placebo+R-Arm.

^e Definiert als Anstieg von ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline, unabhängig vom Baseline-Wert, oder als Anstieg auf > 11 g/dl mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ g/dl, wenn der Baseline-Wert ≤ 11 g/dl war.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in Studie PCYC-1127-CA (Abschlussanalyse)



ierte 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 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 betragen 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) betragen beim Hund das 3,6-Fache (Männchen) bzw. das 2,3-Fache (Weibchen). Bei männlichen Ratten wurde bei Dosen ≥ 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 ≥ 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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

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