

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

IMBRUVICA ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, 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

##### *Mantelzell-Lymphom*

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

##### *Chronische lymphatische Leukämie*

Die empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich.

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 IMBRUVICA soll bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren auf 140 mg einmal täglich (eine Kapsel) reduziert werden.

Die Dosis von IMBRUVICA 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  $\geq 3$  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:

<b>Auftreten der Toxizität</b>	<b>Dosismodifikation nach Abklingen bei MCL</b>	<b>Dosismodifikation nach Abklingen bei CLL</b>
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

#### *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 ( $\geq 65$  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 Dosisanpassung erforderlich. Auf die Flüssigkeitszufuhr soll geachtet werden und die Serumkreatininspiegel sollen regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 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. Patienten mit Aspartat-Aminotransferase -(AST/SGOT) oder Alanin-Aminotransferase -(ALT/SGPT)Serumspiegeln  $\geq$  dem 3-Fachen des oberen Normwerts (*upper limit of normal*, ULN) wurden aus den klinischen Studien mit IMBRUVICA ausgeschlossen. Die vorläufigen Daten einer spezifischen Studie zu Leberfunktionsstörungen bei Patienten ohne

Malignome 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 sowohl mit als auch ohne Thrombozytopenie berichtet. Diese umfassten weniger schwere hämorrhagische Ereignisse wie Hämatome, Nasenbluten und Petechien sowie schwerwiegendere Blutungsepisoden einschließlich gastrointestinaler 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 Antikoagulanzen oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, kann die Anwendung von IMBRUVICA das Blutungsrisiko erhöhen. Besondere Sorgfalt ist während einer Therapie mit Antikoagulanzen erforderlich. Patienten mit kongenitalen Blutungsstörungen wurden nicht untersucht.

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.

#### *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.

### *Zytopenie*

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.

### *Vorhofflimmern/Vorhofflattern*

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

### *Einfluss auf das QT-Intervall*

In einer Phase-II-Studie zeigten EKG-Untersuchungen, dass IMBRUVICA zu einer leichten Verkürzung des QTcF-Intervalls (QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz gemäß der Fridericias-Formel) führt (Mittelwert 7,5 ms). Der zugrundeliegende Mechanismus und die Sicherheitsrelevanz dieser Beobachtung sind nicht bekannt. Daher soll der Arzt nach klinischem Ermessen über eine Verordnung von Ibrutinib bei Patienten mit dem Risiko für eine weitere Verkürzung der QTc-Zeit entscheiden (z.B. bei Patienten mit kongenitalem Short-QT-Syndrom oder bei Patienten mit familiärer Vorbelastung mit diesem Syndrom).

### *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 oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren/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.

### 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 und soll daher vermieden werden.

#### *Starke CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem 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. Starke CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazodon und Cobicistat) sollen vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA auf 140 mg (eine Kapsel) zu reduzieren oder die Behandlung 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*

Simulationen unter nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass die mäßigen CYP3A4-Inhibitoren Diltiazem, Erythromycin und Voriconazol die AUC von Ibrutinib 5-9-fach erhöhen können. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Voriconazol, Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil, Amiodaron, Dronedaron) sollen vermieden werden. Wenn ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von IMBRUVICA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 140 mg (eine Kapsel) 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 klinisch relevanten nüchternen Bedingungen weisen darauf hin, dass die schwachen CYP3A4-Inhibitoren Azithromycin und Fluvoxamin die AUC von Ibrutinib um den Faktor < 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.

Da die Löslichkeit von Ibrutinib pH-abhängig ist, besteht ein theoretisches Risiko, dass Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z.B. Protonenpumpenhemmer), die Ibrutinib-Exposition verringern können. Diese Wechselwirkung wurde *in vivo* nicht untersucht.

#### Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Ibrutinib beeinflusst werden kann

Ibrutinib ist *in vitro* ein P-gp-Inhibitor. Da keine klinischen Daten zu dieser Wechselwirkung vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ibrutinib nach einer therapeutischen Dosierung intestinales P-gp hemmt. Um eine mögliche Wechselwirkung im Gastrointestinaltrakt zu vermeiden, sollen P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie Digoxin mindestens 6 Stunden vor oder nach IMBRUVICA eingenommen werden.

Es besteht das Risiko, dass Ibrutinib intestinales CYP3A4 hemmt. Hierdurch wird die Exposition von CYP3A4-Substraten erhöht, deren Aufnahme stark vom CYP3A4-vermittelten intestinalen *First-Pass*-Effekt abhängt. Diese Wechselwirkung wurde *in vivo* nicht untersucht und die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt.

## **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 Studien zur Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen 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

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 357 Patienten, die mit IMBRUVICA in zwei klinischen Phase-II-Studien und einer randomisierten Phase-III-Studie behandelt wurden. Patienten mit einem MCL erhielten 560 mg IMBRUVICA einmal täglich und Patienten mit einer CLL erhielten 420 mg IMBRUVICA einmal täglich. Alle Patienten erhielten IMBRUVICA bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit.

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 20\%$ ) waren Diarrhö, muskuloskelettale Schmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Blutergüsse, Hautausschläge, Übelkeit, Fieber, Neutropenie und Obstipation. Die

häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) waren: Anämie, Neutropenie, Pneumonie und Thrombozytopenie.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen bei MCL oder CLL sind unten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

**Tabelle 1** Behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten mit MCL, CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden (N = 357)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie* Infektion der oberen Atemwege Sinusitis*
	Häufig	Sepsis* Harnwegsinfektion Infektion der Haut*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Thrombozytopenie Anämie
	Häufig	Febrile Neutropenie Leukozytose Lymphozytose
	Gelegentlich	Leukostase
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydration Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen
Herzerkrankungen	Häufig	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Blutung* Bluterguss* Petechien
	Häufig	Subdurales Hämatom Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö Erbrechen Stomatitis* Übelkeit Obstipation
	Häufig	Trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie Muskuloskelettale Schmerzen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber Periphere Ödeme

\* Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.

#### *Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von UAWs*

Von den 357 Patienten, die mit IMBRUVICA bei CLL oder MCL behandelt wurden, brachen 6% die Behandlung primär aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese schlossen Infektionen und subdurale Hämatome ein. Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei etwa 8% der Patienten auf.



### Ältere

Von den 357 Patienten, die mit IMBRUVICA behandelt wurden, waren 60% über 65 Jahre alt. Pneumonie, Anämie, Schwindel, Vorhofflimmern, Harnwegsinfektion und Obstipation traten häufiger bei älteren Patienten auf, die mit IMBRUVICA behandelt wurden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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) erhielten, wurde keine maximal tolerierte Dosis erreicht. 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 über 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 der ersten Wochen der Behandlung mit IMBRUVICA auf (mediane Zeit 1,1 Wochen) und klingt bei Patienten mit MCL im Allgemeinen innerhalb von median 8,0 Wochen und bei Patienten mit CLL innerhalb von median 18,7 Wochen wieder ab. Bei einigen Patienten wurde ein starker Anstieg der Anzahl zirkulierender Lymphozyten (d. h.  $> 400.000/\mu\text{l}$ ) beobachtet.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Mantelzell-Lymphom*

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 ( $\geq 5$  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 Gesamtansprechrare (ORR). Das Ansprechen auf IMBRUVICA ist in Tabelle 2 dargestellt.

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

	<b>Gesamt N = 111</b>
ORR (%)	67,6
95%-KI (%)	(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)

KI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); NR = nicht erreicht (Not Reached)

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.

### *Chronische lymphatische Leukämie*

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 rezidivierter 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 ( $\geq 5$  cm), 35,3% hatten eine 17p-Deletion und 31,4% hatten eine 11q-Deletion.

Die ORR wurde von Prüfern und dem IRC nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL) 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% KI: 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  $\geq$  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 Gesamtüberlebens (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 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (Studie PCYC-1112-CA)**

Endpunkt	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medianes progressionsfreies Überleben	Nicht erreicht	8,1 Monate
	HR = 0,215 [95%-KI: 0,146; 0,317]	
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95%-KI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup>	
	HR = 0,387 [95%-KI: 0,216; 0,695] <sup>c</sup>	
Gesamtansprechrates <sup>d, e</sup> (%)	42,6	4,1
Gesamtansprechrates, einschließlich PR mit Lymphozytose <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

<sup>a</sup> Medianes OS in beiden Armen nicht erreicht. p < 0,005 für OS.

<sup>b</sup> Die zu Ofatumumab randomisierten Patienten wurden zensiert, als sie die Behandlung mit IMBRUVICA begannen, falls zutreffend.

<sup>c</sup> Sensitivitätsanalyse, bei der die Crossover-Patienten aus dem Ofatumumab-Arm nicht am Tag der ersten Gabe von IMBRUVICA zensiert wurden.

<sup>d</sup> Laut IRC. Wiederholte CT-Scans zur Bestätigung des Ansprechens erforderlich.

<sup>e</sup> Erreichte PRs; p < 0,0001 für ORR.

Die Wirksamkeit war in allen untersuchten Subgruppen vergleichbar, Patienten mit oder ohne Deletion 17p, einem präspezifizierten Stratifizierungsfaktor, eingeschlossen (Tabelle 4).

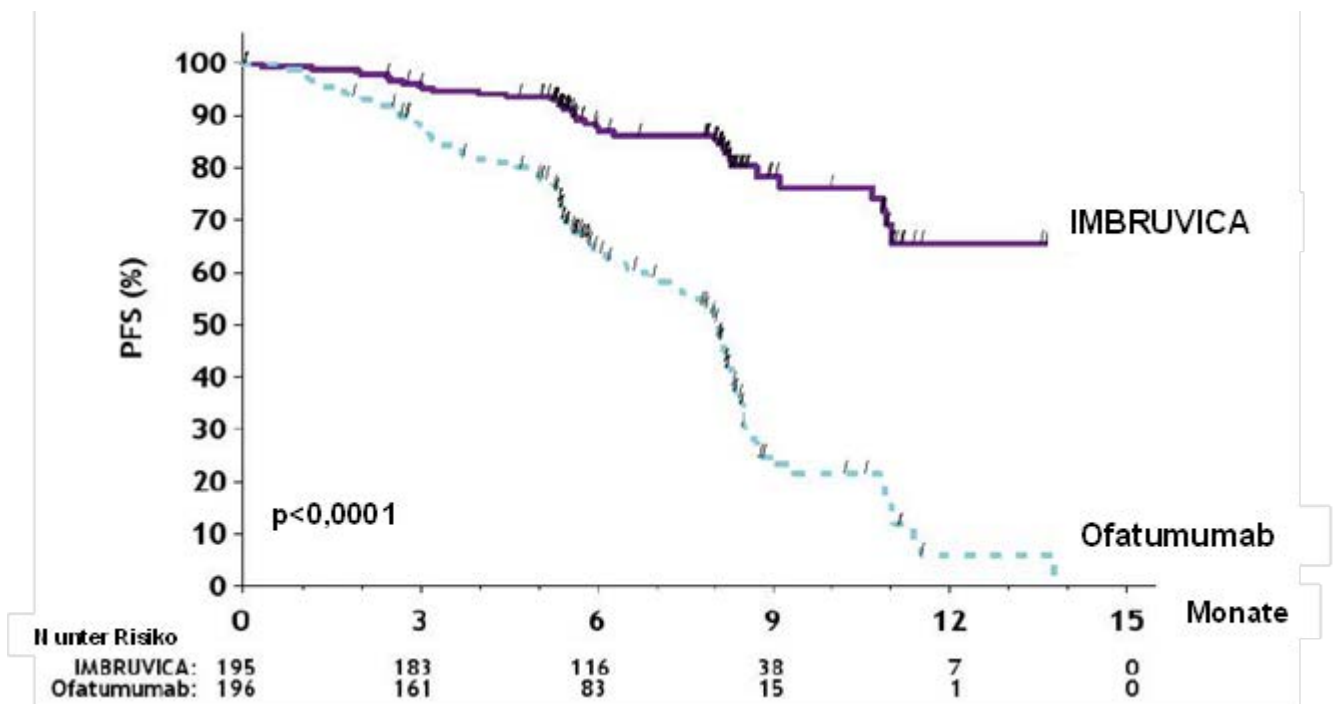
**Tabelle 4: Subgruppenanalyse des progressionsfreien Überlebens (Studie PCYC-1112-CA)**

	N	Hazard Ratio	95% KI
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

Die Kaplan-Meier-Kurve für PFS ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA**



#### 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 und CLL 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% KI = 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 ( $AUC_{\text{last}}$ ), die etwa 60% derjenigen beträgt, die entweder 30 Minuten vor, 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme oder 2 Stunden nach einem fettreichen Frühstück erreicht wird.

### 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 weniger als 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 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. Die vorläufigen Daten einer speziellen Studie zu Leberfunktionsstörungen bei Patienten ohne Malignome, die eine einmalige Gabe von 140 mg des Arzneimittels erhielten, zeigten einen Anstieg der Ibrutinib-Exposition um etwa das 4-, 8- bzw. 9-Fache bei Probanden mit leichter (n = 6), mäßiger (n = 10) bzw. schwerer (n = 8) 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 Anstieg der Exposition von ungebundenem Ibrutinib wird bei Probanden mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung auf etwa das 4-, 9- bzw. 13-Fache geschätzt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP-Substraten*

*In vitro*-Studien zeigten, dass Ibrutinib ein schwacher Inhibitor von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 ist. Der Dihydrodiol-Metabolit von Ibrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2D6. Sowohl Ibrutinib als auch der Dihydrodiol-Metabolit sind *in vitro* höchstens schwache Induktoren von CYP450-Isoenzymen. Es ist daher unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln eingeht, die möglicherweise durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden.

### *Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren*

*In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Ibrutinib kein Substrat von P-gp, OATP1B1 und OATP1B3 ist. Ibrutinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp (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  $\geq$  100 mg/kg 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 (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*

Mit Ibrutinib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. 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/Tag entsprach einem Sicherheitsabstand einer 14-fach höheren AUC von Patienten, die eine Tagesdosis von 560 mg erhielten. Bei einer Dosis von  $\geq 40$  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).

### *Fertilität*

Studien zur Fertilität wurden mit Ibrutinib nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
mikrokristalline Cellulose  
Natriumdodecylsulfat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E171)

#### Drucktinte

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 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**

**10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Einreichung des finalen Studienberichts zur Studie MCL3001	1.Q. 2016
Einreichung von jährlichen Aktualisierungen zu Ergebnissen aus Studie 1112 hinsichtlich Krankheitsprogression und Tod – bereitzustellen für den Ibrutinib-Arm bis zur Fälligkeit, z.B. 70%, und vorzugsweise einschließlich PFS2, oder mindestens die Therapiedauer der Folgetherapie.	2.Q. 2015

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln  
Ibrutinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 140 mg Ibrutinib

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Hartkapseln  
120 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

imbruvica

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

IMBRUVICA 140 mg Kapseln  
Ibrutinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 140 mg Ibrutinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Kapseln  
120 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln Ibrutinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMBRUVICA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von IMBRUVICA beachten?
3. Wie ist IMBRUVICA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMBRUVICA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist IMBRUVICA und wofür wird es angewendet?

##### Was IMBRUVICA ist

IMBRUVICA ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs, das den Wirkstoff Ibrutinib enthält. Es gehört zur Arzneimittelklasse der so genannten Proteinkinase-Inhibitoren.

##### Wofür IMBRUVICA angewendet wird

IMBRUVICA wird zur Behandlung der folgenden Blutkrebserkrankungen bei Erwachsenen angewendet:

- Mantelzell-Lymphom (MCL), eine Krebserkrankung der Lymphknoten, wenn die Erkrankung erneut auftritt oder nicht auf eine vorherige Behandlung angesprochen hat.
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL), eine Krebserkrankung bestimmter weißer Blutzellen genannt Lymphozyten, von der auch die Lymphknoten betroffen sind. Es wird angewendet, wenn die Erkrankung erneut auftritt, die Erkrankung nicht auf eine vorherige Behandlung angesprochen hat oder bei Patienten mit einer Hochrisiko-CLL (Patienten, deren Krebszellen bestimmte Veränderungen in der DNS haben, die „17p-Deletion“ oder „TP53-Mutation“ genannt werden), für die eine Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper ungeeignet ist.

##### Wie IMBRUVICA wirkt

Bei MCL und CLL wirkt IMBRUVICA, indem es das Protein „Bruton-Tyrosinkinase“ hemmt, ein Protein im Körper, das das Wachstum und Überleben dieser Krebszellen fördert. Indem IMBRUVICA dieses Protein hemmt, trägt es dazu bei, Krebszellen abzutöten und deren Anzahl zu reduzieren. Es verlangsamt auch die Verschlechterung der Krebserkrankung.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von IMBRUVICA beachten?

### **IMBRUVICA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ibrutinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie ein pflanzliches Arzneimittel mit Johanniskraut einnehmen, welches bei Depressionen angewendet wird.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IMBRUVICA einnehmen,

- wenn Sie schon einmal ungewöhnliche Blutergüsse oder Blutungen hatten oder Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt „Einnahme von IMBRUVICA zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- wenn Sie schon einmal Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) oder eine schwere Herzschwäche hatten, bei der Kurzatmigkeit auftritt und die Beine anschwellen können.
- wenn Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben
- wenn Sie vor kurzem operiert wurden, insbesondere wenn dies Einfluss darauf haben könnte, wie Nahrung oder Arzneimittel aus dem Magen oder Darm in den Körper aufgenommen werden
- wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist - Ihr Arzt wird Sie dann möglicherweise bitten, die Einnahme von IMBRUVICA für kurze Zeit zu unterbrechen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Tests und Kontrolluntersuchungen vor und während der Behandlung**

Labortests können in den ersten Wochen der Behandlung eine Erhöhung der Anzahl von weißen Blutzellen (genannt „Lymphozyten“) in Ihrem Blut zeigen. Dies ist eine erwartete Wirkung, die einige Monate andauern kann. Es bedeutet nicht unbedingt, dass sich Ihr Blutkrebs verschlimmert. Ihr Arzt wird Ihr Blutbild vor und während der Behandlung kontrollieren. In seltenen Fällen kann es sein, dass er Ihnen ein anderes Arzneimittel verordnen muss. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, was Ihre Testergebnisse bedeuten.

### **Kinder und Jugendliche**

IMBRUVICA soll nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden. Der Grund dafür ist, dass es in diesen Altersgruppen nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von IMBRUVICA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für rezeptfreie Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel. Der Grund dafür ist, dass IMBRUVICA die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Einige andere Arzneimittel können auch die Wirkung von IMBRUVICA beeinflussen.

**IMBRUVICA kann dazu führen, dass Sie leichter bluten.** Deshalb sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören:

- Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Entzündungshemmer (Nicht-steroidale Antirheumatika, NSAR) wie Ibuprofen oder Naproxen
- Blutverdünnungsmittel wie Warfarin, Heparin oder sonstige Arzneimittel gegen Blutgerinnsel
- Nahrungsergänzungsmittel, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen können, wie Fischöl, Vitamin E oder Leinsamen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, bevor Sie IMBRUVICA einnehmen.

**Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen** – diese können die Menge von IMBRUVICA in Ihrem Blut erhöhen oder verringern:

- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (Antibiotika) – Clarithromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin, Erythromycin oder Rifampicin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen – Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol oder Voriconazol
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion – Ritonavir, Cobicistat, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir/Ritonavir oder Fosamprenavir
- Arzneimittel zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie - Aprepitant
- Arzneimittel zur Behandlung einer Depression - Nefazodon
- Arzneimittel zur Behandlung anderer Krebserkrankungen (Kinaseinhibitoren) – Crizotinib oder Imatinib
- Arzneimittel gegen Bluthochdruck oder Schmerzen im Brustraum (Kalziumantagonisten) – Diltiazem oder Verapamil
- Herzmittel/Antiarrhythmika – Amiodaron oder Dronedaron
- Arzneimittel zur Vermeidung von Anfällen oder zur Behandlung einer Epilepsie oder Arzneimittel zur Behandlung einer schmerzhaften Erkrankung des Gesichts, genannt Trigeminusneuralgie – Carbamazepin oder Phenytoin

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, bevor Sie IMBRUVICA einnehmen.

Wenn Sie Digoxin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, einnehmen, soll dieses mindestens 6 Stunden vor oder nach der Einnahme von IMBRUVICA eingenommen werden.

#### **Einnahme von IMBRUVICA zusammen mit Nahrungsmitteln**

**Sie dürfen IMBRUVICA nicht zusammen mit Grapefruit oder Bitterorangen (Sevilla Orangen) einnehmen** – dies schließt das Essen der Früchte sowie das Trinken des Saftes oder die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels ein, das diese Früchte enthalten könnte. Der Grund dafür ist, dass dies die Menge von IMBRUVICA in Ihrem Blut erhöhen kann.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Sie dürfen nicht schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

IMBRUVICA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es liegen keine Informationen zur Sicherheit von IMBRUVICA bei schwangeren Frauen vor.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit IMBRUVICA und für drei Monate danach eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit IMBRUVICA zu vermeiden. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel wie die Pille oder andere Formen verwenden, muss zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung (z.B. Kondome) verwendet werden.

- Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden.
- Sie dürfen nicht stillen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es kann sein, dass Sie sich nach der Einnahme von IMBRUVICA müde oder schwindlig fühlen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen.

### **3. Wie ist IMBRUVICA einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel Sie einnehmen müssen**

##### **Mantelzell-Lymphom (MCL)**

Die empfohlene Dosis von IMBRUVICA beträgt vier Kapseln (560 Milligramm) einmal täglich.

##### **Chronische lymphatische Leukämie (CLL)**

Die empfohlene Dosis von IMBRUVICA beträgt drei Kapseln (420 Milligramm) einmal täglich.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis möglicherweise anpassen.

#### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Nehmen Sie die Kapseln oral (über den Mund) mit einem Glas Wasser ein.
- Nehmen Sie die Kapseln jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit ein.
- Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen. Sie dürfen die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerkauen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von IMBRUVICA eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von IMBRUVICA eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Kapseln und diese Packungsbeilage mit.

#### **Wenn Sie die Einnahme von IMBRUVICA vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme vergessen haben, können Sie die Einnahme am selben Tag so bald wie möglich nachholen und am nächsten Tag mit dem üblichen Einnahmeschema fortfahren.
- Nehmen Sie am folgenden Tag nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wann Sie das Arzneimittel das nächste Mal einnehmen sollen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von IMBRUVICA abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur auf Anweisung Ihres Arztes ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei diesem Arzneimittel können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

**Brechen Sie die Einnahme von IMBRUVICA ab und informieren Sie umgehend einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

juckender erhebener Hautausschlag, Atembeschwerden, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen – möglicherweise haben Sie eine allergische Reaktion gegen das Arzneimittel.

**Informieren Sie umgehend einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber, Schüttelfrost, Körperschmerzen, Müdigkeit, Erkältungs- oder Grippesymptome, Kurzatmigkeit – dies könnten Anzeichen einer Infektion sein (durch Viren, Bakterien oder Pilze). Dazu können Infektionen der Nase, Nasennebenhöhlen, des Rachens (Infektion der oberen Atemwege) oder der Lungen gehören.
- Blutergüsse oder erhöhte Neigung zur Bildung von Blutergüssen oder kleinen roten oder violetten Flecken infolge von Blutungen unter der Haut.

**Häufig** (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blut im Stuhl oder Harn, stärkere Menstruationsblutungen, nicht stillbare Blutung aus einer Verletzung, Verwirrtheit, Kopfschmerzen mit undeutlicher Sprache oder Ohnmachtsgefühl – dies könnten Anzeichen einer schwerwiegenden inneren Blutung im Magen, Darm oder Gehirn sein.
- beschleunigter Herzschlag, Herzstolpern, schwacher oder unregelmäßiger Puls (Symptome von Vorhofflimmern)
- in Bluttests nachweisbare Zunahme der Anzahl oder des Anteils von weißen Blutzellen
- niedrige Anzahl weißer Blutzellen mit Fieber (Febrile Neutropenie)
- Verschwommensehen
- trockener Mund
- schwere Infektionen des gesamten Körpers (Sepsis)
- Harnwegsinfektion, Infektionen der Haut
- Nasenbluten
- Austrocknung des Körpers (Dehydratation)
- hoher Harnsäurespiegel im Blut (in Bluttests nachweisbar), der Gicht verursachen kann.

**Gelegentlich** (kann mehr als 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- stark erhöhte Anzahl der weißen Blutzellen, was zu einer Verklumpung der Zellen führen kann.

**Andere sehr häufige Nebenwirkungen**

- wunde Stellen im Mund
- Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl
- Verstopfung
- Übelkeit oder Erbrechen
- Durchfall, Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine Lösung zum Ausgleich von Flüssigkeits- und Salzverlust oder ein anderes Arzneimittel geben müssen
- Hautausschlag
- Gliederschmerzen
- Rückenschmerzen oder Gelenkschmerzen
- Muskelkrämpfe oder Muskelschmerzen
- niedrige Anzahl der an der Blutgerinnung beteiligten Zellen (Blutplättchen), sehr niedrige Anzahl weißer Blutzellen, niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) – in Bluttests nachweisbar
- geschwollene Hände, Knöchel oder Füße.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale](#)

**Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist IMBRUVICA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IMBRUVICA enthält

- Der Wirkstoff ist Ibrutinib. Eine Hartkapsel enthält 140 mg Ibrutinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Kapselinhalt: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose und Natriumdodecylsulfat
  - Kapselhülle: Gelatine und Titandioxid (E171)
  - Drucktinte: Schellack, Eisen(II, III)-oxid (E172) und Propylenglycol.

### Wie IMBRUVICA aussieht und Inhalt der Packung

IMBRUVICA sind weiße Hartkapseln mit dem Aufdruck „ibr 140 mg“ in schwarzer Tinte auf einer Seite.

Die Kapseln sind in einer Kunststoff-Flasche mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss erhältlich. Jede Flasche enthält 90 oder 120 Kapseln. Jede Packung enthält eine Flasche.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88



**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6H  
HR-10010 Zagreb  
Tel: + 385 1 66 10 700

**Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 649 411

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

Am Mangion Ltd.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.+48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor Nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMANIA  
Tel: +40 21 207 18 00

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1494 567 567

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: ++357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444.

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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