

(a KAL a brU ti nib)

Generischer Name: Acalabrutinib
Handelsbezeichnung: Calquence® von AstraZeneca

Arzneimitteltyp: Acalabrutinib ist eine gezielte Therapie. Eine gezielte Therapie ist das Ergebnis jahrelanger Forschung zum Verständnis der Unterschiede zwischen Krebszellen und normalen Zellen. Gezielte Therapien greifen die Krebszellen an und schädigen die normalen Zellen gleichzeitig nur minimal, was zu weniger Nebenwirkungen führt. Jede Art von gezielter Therapie funktioniert ein wenig anders, aber alle haben gemeinsam, dass sie die Fähigkeit der Krebszelle zu wachsen, sich zu teilen, zu reparieren und/oder mit anderen Zellen zu kommunizieren stören.

Als gezielte Therapie hemmt Acalabrutinib die Funktion der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). BTK ist ein Eiweiß im Zellinneren, das bei malignen B-Zellen überexprimiert sein kann. Der BTK-spezifische Hemmer Acalabrutinib blockiert die BCR-Signalgebung und reduziert das Tumorwachstum und -überleben aus malignen B-Zellen.

Welche Erkrankungen mit Acalabrutinib behandelt werden:

Acalabrutinib ist von der US-Arzneimittelbehörde FDA gemeinsam mit der Australian Therapeutic Goods Administration und Health Canada derzeit für die Behandlung chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und des kleinzelligen lymphatischen Lymphoms (SLL) zugelassen. In den USA ist Acalabrutinib außerdem für die Anwendung bei einem bereits behandelten Mantelzellymphom zugelassen. Die Zulassung für die Behandlung von CLL und SLL gründete auf Studien, die zeigten, dass Acalabrutinib als Einzelwirkstoff (und bei Patienten mit noch unbehandelter CLL als Kombinationstherapie mit Obinutuzumab) bei diesen Erkrankungen eine signifikant höhere Verträglichkeit sowie ein längeres progressionsfreies Überleben als die Standardtherapien bietet.

Ohne spezifische Zulassung durch die FDA für die Behandlung von MW wird Acalabrutinib Patienten mit MW „Off-Label“ verabreicht. Dies bedeutet, dass das Medikament für eine Indikation oder eine Altersgruppe oder in einer Dosierung oder Darreichungsform verschrieben wird, für die es nicht zugelassen ist. Die Möglichkeit, Medikamente für Anwendungen zu verschreiben, die in den offiziell zugelassenen Indikationen nicht erfasst sind, ist in der Medizin Gang und Gäbe und auch bei den meisten anderen Medikamenten üblich, die zur Behandlung von MW eingesetzt werden – mit Ausnahme der Kombination aus Ibrutinib und Ibrutinib/Rituximab. Eine große einarmige (da Einzelwirkstoff), multizentrische Phase-2-Studie mit 19 akademischen Einrichtungen in Europa und acht in den USA lieferte Nachweise, dass Acalabrutinib als Monotherapie bei noch unbehandelten Patienten oder Patienten mit relapsiertem/refraktärem MW ein annehmbares Sicherheitsprofil bietet. Es sind noch weitere Studien nötig, um die Wirksamkeit gegenüber Standardbehandlungen nachzuweisen und zu erforschen, ob sich die Ergebnisse mit Kombinationstherapien noch verbessern lassen.

Wie Acalabrutinib verabreicht wird:

In den USA ist Acalabrutinib in Spezialapotheken erhältlich. Die Dosierung ist bei MW zweimal täglich eine Kapsel oral mit 100 mg im Abstand von 12 Stunden und jeweils zur gleichen Tageszeit bis zur Krankheitsprogression oder einer nicht annehmbaren Toxizität. Die Kapsel muss ganz (nicht zerstoßen,

geöffnet, zerkaut oder aufgelöst) mit mindestens 250 ml Wasser eingenommen werden. Das Medikament kann mit den Mahlzeiten oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Acalabrutinib muss genau wie verschrieben eingenommen werden. Wird eine Dosis Acalabrutinib vergessen, muss sie so bald wie möglich nachgeholt werden, sofern nicht bereits über drei Stunden seit dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt vergangen sind. In diesem Fall muss die Dosis ausgelassen werden, und die nächste Dosis ist wieder zur regulären Zeit einzunehmen. Entsprechend sollte als Ausgleich für eine vergessene Einnahme keine zusätzliche Dosis genommen werden, und die Dosis sollte auch nicht geändert oder das Medikament abgesetzt werden, bis der Patient vom Arzt oder der Ärztin dazu angewiesen wird.

Mit Acalabrutinib verbundene Nebenwirkungen:

Als BTK-Hemmer der zweiten Generation ist Acalabrutinib selektiver auf BTK als Ibrutinib und zeigt eine weniger zielabweichende Hemmung, so dass auch weniger Nebenwirkungen auftreten. Allerdings ist für einen Nachweis noch eine Nachbeobachtungsstudie nötig.

Die häufigsten Nebenwirkungen (bei weniger als 30 %) bei Patienten, die Acalabrutinib einnehmen, sind Kopfschmerzen und Durchfall. Die seltensten Nebenwirkungen (bei 10–29 %) sind ein schlechtes Blutbild, Anämie (eine zu geringe Anzahl an im Blutkreislauf befindlichen roten Blutkörperchen), Neutropenie (eine zu geringe Anzahl an im Blutkreislauf befindlichen Neutrophilen, einer Art weißem Blutkörperchen), Thrombozytopenie (eine zu geringe Anzahl an für die Blutgerinnung nötigen Blutplättchen), Müdigkeit, blaue Flecken, Übelkeit, Ausschlag, Verstopfung, Bauchschmerzen, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege (z. B. Erkältung), Muskelschmerzen und Blutungen (stärker als blaue Flecken). Treten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt auf (Durchfall, Übelkeit und Erbrechen), sind diese generell nur leicht.

Eine weniger häufige, aber potenziell schwerwiegende Nebenwirkung von Acalabrutinib ist Vorhofflimmern und Herzflattern. Dieses Risiko kann bei Patienten mit Herzrisikofaktoren erhöht sein: Hypertonie (Bluthochdruck), vorangehende Arrhythmien (unregelmäßiger oder abnormer Herzschlag) und akute Infektionen. Patienten unter Acalabrutinib müssen regelmäßig auf Symptome für Arrhythmien (Herzrasen, Schwindel, Atemnot) sowie schwere Infektionen, Blutungen und einen Mangel an Blutkörperchen untersucht und entsprechend behandelt werden.

Unter Acalabrutinib kann die Haut auf Sonnenlicht empfindlicher reagieren, und es besteht u. U. ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs. Halten Sie sich daher möglichst nicht zu lange in der Sonne auf, verwenden Sie Sonnenschutz und tragen Sie eine Kopfbedeckung und Kleidung, die möglichst viel von Ihrer Haut bedeckt, während Sie Acalabrutinib einnehmen.

Sehr seltene Nebenwirkungen, die bei weniger als 10 % der Patienten auftreten, sind hier nicht aufgeführt. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten und/oder der Schwere von Nebenwirkungen und der Wirksamkeit des Medikaments. Die mit Acalabrutinib assoziierten Nebenwirkungen sind womöglich gut auszuhalten – sie müssen jedoch trotzdem einer medizinischen Fachkraft gemeldet werden. Bei den meisten Menschen werden nicht alle aufgeführten Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen sind in Bezug auf Einsetzen, Dauer und Schweregrad oft vorhersehbar. Sie sind fast immer reversibel und verschwinden nach Abschluss der Therapie.

Merkblatt zu Acalabrutinib

Die FDA rät Angehörigen der Gesundheitsberufe, Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und mindestens einen Monat nach dem Absetzen des Medikaments (sofern der Patient aufgrund einer Krankheitsprogression oder nicht behandelbarer Nebenwirkungen dazu angewiesen wurde) eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Schwangere oder stillende Frauen sollten das Medikament nicht einnehmen, da Acalabrutinib den Fötus schädigen kann und nicht bekannt ist, ob das Medikament in die Muttermilch übergeht.

Wann Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin kontaktieren sollten:

Wenden Sie sich tagsüber oder nachts sofort an Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen: Fieber von 38 °C (100,4° F) oder höher oder Schüttelfrost (beides sind mögliche Anzeichen einer Infektion), Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Husten und Blutungen, die nicht mehr aufhören.

Die folgenden Symptome müssen womöglich auch behandelt werden, sind aber kein Notfall. Wenden Sie sich innerhalb von 24 Stunden, nachdem Sie Folgendes bei sich bemerken, an Ihren Arzt: Häufiger Durchfall (4–6 Mal innerhalb von 24 Stunden), schwarzer oder teerartiger Stuhl oder Blut im Stuhl, anhaltende Kopfschmerzen, Verwirrung, Sprachveränderungen, Übelkeit, durch die Sie nicht mehr essen können oder die sich durch verschriebene Medikamente nicht lindern lässt, mindestens 4- bis 5-maliges Erbrechen in einem Zeitraum von 24 Stunden, Unfähigkeit, Nahrung oder Flüssigkeit zu sich zu nehmen, über einen Zeitraum von 24 Stunden, Anzeichen für Flüssigkeitsmangel (Müdigkeit, Durst, Mundtrockenheit, wenig und dunkler Urin oder Schwindel), Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen, dunkler oder brauner (teefarbener) Urin, Schmerzen im rechten Bauchbereich, Blutungsneigung oder Neigung zu blauen Flecken (mehr als gewöhnlich), Veränderungen von Haut oder Nägeln (Ausschlag, Jucken, starke Trockenheit, Blasen, Nagelinfektionen, Entzündung der Lippen), Husten mit oder ohne Auswurf, Geschwüre im Mund, Schmerzen oder Brennen beim Urinieren und extreme Müdigkeit (mit Beeinträchtigung der Selbstversorgung).

Informieren Sie unbedingt immer Ihren Gesundheitsdienstleister, wenn Sie ungewöhnliche Symptome feststellen.

Was Sie selbst tun können, solange Sie Acalabrutinib einnehmen:

Trinken Sie während der Einnahme von Acalabrutinib keinen Grapefruitsaft und essen Sie keine Grapefruit oder Pomeranzen (häufig für Marmelade verwendet) oder Sternfrucht. Diese können die Konzentration von Acalabrutinib im Blut erhöhen. Echinacea, ein beliebtes pflanzliches Mittel, kann die therapeutische Wirkung von Acalabrutinib herabsetzen.

Arzneimittel, die die Bildung von Magensäure unterbinden, können auch die Konzentration von Acalabrutinib im Blut senken, wodurch die Wirkung des Medikaments gemindert wird. Vermeiden Sie während der Einnahme von Acalabrutinib die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern, wie Dexlansoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol. Nehmen Sie Acalabrutinib zwei Stunden vor der Einnahme von Säurehemmern wie H₂-Rezeptorblockern (z. B. Famotidin oder Ranitidin) ein. Nehmen Sie Acalabrutinib immer mindestens zwei Stunden vor oder nach Säurehemmern (z. B. Calciumcarbonat) ein.

Merkblatt zu Acalabrutinib

Acalabrutinib kann bei Patienten, die Blutverdünner nehmen (darunter auch Aspirin) das Blutungsrisiko erhöhen. Geplante Operationen oder zahnärztliche Eingriffe sollten mit einem Arzt abgesprochen werden. Je nach Blutungsrisiko kann es sein, dass Acalabrutinib für kurze Zeit (3–7 Tage) vor und nach dem Eingriff abgesetzt werden muss.

Acalabrutinib kann die Wirksamkeit von inaktivierten Impfstoffen (nicht Lebenimpfungen) mindern. Lassen Sie sich während der Einnahme von Acalabrutinib nicht ohne die Zustimmung eines Arztes impfen. Lassen Sie sich alle angemessenen Impfungen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung geben. Wenn Sie während der Therapie geimpft werden, wiederholen Sie die Impfung mindestens drei Monate nach Absetzen von Acalabrutinib. Vermeiden Sie Lebendimpfungen während einer Therapie mit Immunsuppressiva wie Acalabrutinib. Ehe Sie mit Acalabrutinib beginnen, teilen Sie Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin mit, ob Sie eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Erreger (HBV) haben oder gehabt haben, da es während der Behandlung zu schweren Infektionen kommen kann.

Achten Sie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, über den Zeitraum von 24 Stunden verteilt sollten Sie mindestens 2-3 Liter Flüssigkeit zu sich nehmen.

Waschen Sie sich häufig die Hände, unter anderem nach jeder Einnahme von Acalabrutinib.

Womöglich besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko; vermeiden Sie daher Menschenmengen oder den Kontakt mit Personen, die erkältet sind, und informieren Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin sofort bei Anzeichen von Fieber oder Infektionen.

Sie müssen Ihren Arzt und Apotheker über alle anderen Medikamente informieren, die Sie einnehmen (dies betrifft sowohl verschreibungspflichtige als auch rezeptfrei erhältliche Medikamente, Vitamine, pflanzliche Arzneimittel usw.), wobei besonders Blutgerinnungsmittel und anderen Medikamente, die die Thrombozytenaggregation beeinträchtigen, genannt werden müssen.

Verwenden Sie einen elektrischen Rasierer und eine weiche Zahnbürste, um Blutungen zu minimieren.

Vermeiden Sie Kontaktsportarten oder Aktivitäten, die zu Verletzungen führen können.

Um während der Einnahme von Acalabrutinib Wunden im Mund zu behandeln/verhindern, benutzen Sie eine weiche Zahnbürste und spülen Sie den Mund dreimal täglich mit einer Lösung, für die Sie 1 Teelöffel Backpulver mit 250 ml Wasser verrühren.

Wenn Ihnen übel ist, bitten Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin um ein Mittel gegen Übelkeit und nehmen Sie häufig kleine Mahlzeiten zu sich, um die Übelkeit zu lindern. Generell sollte das Trinken von alkoholischen Getränken während der Einnahme von Acalabrutinib auf ein Minimum reduziert oder ganz vermieden werden. Besprechen Sie dies mit einem Gesundheitsdienstleister.

Essen Sie Lebensmittel, die Durchfall lindern:

- Nehmen Sie viel klare Flüssigkeit zu sich (8–10 Gläser am Tag). Zum Beispiel: Gatorade[®], Gemüsebrühe, Jello[®], Wasser usw.

Merkblatt zu Acalabrutinib

- Nehmen Sie häufig kleine Mengen an weichen, ballaststoffarmen Lebensmitteln. Beispiele: Banane, Reis, Nudeln, Weißbrot, Hähnchen ohne Haut, Pute oder milden weißen Fisch.
- Vermeiden Sie:
 - Fettige oder frittierte Speisen.
 - Rohes Obst oder Gemüse.
 - Starke Gewürze.
 - Vollkornbrot und -getreide, Nüsse und Popcorn.
 - Gasbildende Lebensmittel und Getränke (Bohnen, Kraut, Getränke mit Kohlensäure).
 - Laktosehaltige Produkte, Nahrungsergänzungsmittel oder Alkohol.
 - Schränken Sie den Konsum von koffeinhaltigen Getränken oder extrem, heißen oder kalten Getränken ein.

Wenn Sie unter Durchfall leiden, kann Ihnen Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin ein Medikament gegen Durchfall verschreiben oder ein rezeptfreies Medikament empfehlen, wie z. B. Loperamid.

Vermeiden Sie Aufenthalte in der Sonne. Tragen Sie einen Sonnenschutz von mindestens SFP 30 (oder höher) auf und schützen Sie Ihre Haut mit geeigneter Kleidung vor der Sonne.

Genügend Schlaf und eine gesunde Ernährung sind zwar immer wichtig, während der Behandlung mit Acalabrutinib ist dies jedoch noch mehr der Fall.

Informieren Sie alle Ihre Gesundheitsdienstleister, dass Sie Acalabrutinib einnehmen. Dazu gehören Ihre Ärzte, Krankenschwestern, Apotheker und Zahnärzte. Wenn Sie Nebenwirkungen oder Symptome bei sich bemerken, während Sie Acalabrutinib einnehmen, teilen Sie das Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin mit. Er bzw. sie kann Ihnen etwas verschreiben oder raten, mit dem Sie hinsichtlich dieser Probleme Abhilfe schaffen können.

In diesem Dokument sind nicht alle Arzneimittelwechselwirkungen aufgeführt, die möglich sind.

Überwachung und Tests während der Einnahme von Acalabrutinib:

Sie werden regelmäßig von Ihrem Arzt untersucht, während Sie Acalabrutinib einnehmen, um Sie auf Nebenwirkungen zu überwachen und Ihr Ansprechen auf die Therapie zu überprüfen. Durch periodisch durchgeführte Blutuntersuchungen werden Ihr Blutbild und die Funktion anderer Organe (z.B. Nieren und Leber) überwacht.

HINWEIS: Die Informationen in diesem Merkblatt sollen helfen aufklären, stellen aber keine Unterstützung durch die IWMF dar und sind kein Ersatz für eine professionelle medizinische Beratung. Die IWMF rät dringend dazu, spezifische Erkrankungen, Nebenwirkungen und Behandlungsmöglichkeiten mit medizinischen Fachkräften zu besprechen.

Die IWMF dankt Dr. Jorge J. Castillo, Dana Farber Cancer Institute, für seine Durchsicht dieses Merkblatts.

Merkblatt zu Acalabrutinib

Übernommen und angepasst von der Chemocare-Website, www.chemocare.com, gesponsert von der Cleveland Clinic und Lexicomp© mit Website www.wolterskluwer CDI.com/lexicomp-online/