

(i BROO ti nib)

**Generischer Name:** Ibrutinib

**Handelsname(n):** Imbruvica

**Arzneimittel-Typ:**

Ibrutinib ist eine gezielte Therapie, die die Funktion der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) hemmt.

**Welche Erkrankungen mit Ibrutinib behandelt werden:**

Ibrutinib ist derzeit für die Behandlung von Morbus Waldenström (MW) von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (US Food and Drug Administration, FDA), der Europäischen Kommission, Health Canada und England (Cancer Drugs Fund) zugelassen. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie mit zuvor behandelten MW-Patienten, die eine Gesamtansprechrate (ORR) von 91 % und eine mittlere Ansprechzeit von 4 Wochen aufwies.

**Wie Ibrutinib verabreicht wird:**

Ibrutinib liegt entweder in Form einer Kapsel oder einer Tablette vor, die einmal täglich oral eingenommen wird. Normalerweise werden Kapseln oder Tabletten jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen. Die Kapseln oder Tabletten müssen immer ganz mit mindestens 250 ml Wasser eingenommen werden. Die Dosierung für MW beträgt typischerweise drei 140-mg-Kapseln oder eine 420-mg-Tablette täglich. Schlucken Sie die Kapseln und Tabletten ganz. Öffnen, brechen oder kauen Sie die Kapseln nicht und zerschneiden, zerstoßen oder kauen Sie die Tabletten nicht. Ibrutinib kann während des Essens oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Eine multizentrische Studie legt nahe, dass die Ibrutinib-Therapie unbegrenzt fortgesetzt werden sollte (bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität), und betont die Bedeutung der Einhaltung der Dosierung, um die Ergebnisse zu optimieren.

Ibrutinib kann auch mit anderen Medikamenten kombiniert werden. Die Kombination von Ibrutinib mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (Rituxan) wurde 2018 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen. Ibrutinib allein und die Kombination von Ibrutinib und Rituximab sind in den Behandlungsleitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) der bevorzugten Therapieschemata für die Behandlung von rezidiviertem/refraktärem MW aufgeführt; für die Erstlinientherapie gelten sie nicht als bevorzugte Therapieschemata, können aber als alternative Möglichkeiten verwendet werden.

**Nebenwirkungen von Ibrutinib:**

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.

Die folgenden Nebenwirkungen von Ibrutinib treten häufig (bei mehr als 30 % der Patienten) auf: verminderte Thrombozytenzahl oder veränderte Thrombozytenfunktion und damit verbundene Blutungskomplikationen, Durchfall, Abnahme der Neutrophilen, Abnahme des Hämoglobins, Müdigkeit, Muskel-Skelett-Schmerzen, Schwellungen, Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit und Blutergüsse.

Die folgenden Nebenwirkungen treten weniger häufig auf (bei etwa 10-30 % der Patienten): Kurzatmigkeit, Verstopfung, Hautausschläge, Bauchschmerzen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Husten, Fieber, Entzündung von Mund und Lippen, Schwindel, Harnwegsinfektionen, Lungenentzündung, Hautinfektionen, Schwäche oder

Kraftverlust, Muskelkrämpfe, Sinusitis, Kopfschmerzen, Dehydrierung, Verdauungsbeschwerden, Petechiae (rote oder lila Flecken, die durch Kapillarblutung entstehen), Gelenkschmerzen und Nasenbluten.

Ein anormaler Herzschlag, wie z. B. Vorhofflimmern, sind bei 5–10 % der Patienten mit diesem Medikament vorgekommen. Rufen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie einen schnellen (>100 Schläge pro Minute in Ruhe) oder anormalen Herzschlag, Brustschmerzen, Schwindel niedrigen Blutdruck oder das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden. Vorhofflimmern infolge der Einnahme von Ibrutinib wird in der Regel medikamentös behandelt; manchmal sind eine Dosisänderung oder interventionelle Verfahren erforderlich. Vorhofflimmern kann sporadisch auftreten, und es kann sein, dass Sie das Vorhofflimmern gar nicht bemerken.

Sehr schwere Blutungsprobleme sind bei Ibrutinib selten aufgetreten. Die Anwendung von Ibrutinib bei Patienten, die Antikoagulantia oder andere Medikamente benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, kann das Blutungsrisiko erhöhen; entsprechend vorsichtig sollte die Gabe auch erfolgen, wenn Antikoagulantia im Spiel sind. Ein erworbenes Willebrand-Jürgens-Syndrom ist eine Blutgerinnungsstörung, die mit einem hohen IgM-Wert einhergeht. Bei Patienten mit einer Blutgerinnungsstörung wird empfohlen, vor der Gabe von Ibrutinib ein Willebrand-Jürgens-Syndrom auszuschließen. Bitte besprechen Sie das Blutungsrisiko mit Ihrem Arzt.

Dieses Medikament kann das Risiko erhöhen, einige Krebsarten zu entwickeln, insbesondere Hautkrebs.

Biotin wird ohne eindeutige wissenschaftliche Nachweise für seine Sicherheit oder Wirksamkeit verwendet, um Nagel-, Haut- oder Haarveränderungen im Zusammenhang mit Ibrutinib zu behandeln. Die FDA rät Patienten, ihre Gesundheitsdienstleister über alle Biotin erhaltenden Ergänzungsmittel zu informieren, die sie einnehmen.

Bei Krebspatienten, die dieses Medikament einnehmen, kann in seltenen Fällen ein höheres Risiko für die Entwicklung eines ernsten Gesundheitsproblems bestehen, das als Tumorlyse-Syndrom (TLS) bezeichnet wird. Rufen Sie Ihren Arzt sofort an, wenn Sie einen schnellen Herzschlag oder einen Herzschlag haben, der sich nicht normal anfühlt, wenn Sie Ohnmachtsanfälle, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Muskelschwäche oder Krämpfe, Magenschmerzen, Erbrechen, lose Stühle haben, nicht essen können, oder sich träge fühlen.

Mit diesem Medikament ist es zu sehr schwerwiegenden Nierenproblemen gekommen. Rufen Sie sofort Ihren Arzt an, wenn Ihnen das Wasserlassen unmöglich wird, oder Blut im Urin oder eine Veränderung der ausgeschiedenen Harnmenge feststellen.

Circa 11 % der Patienten mit MW hatten unannehmbare Nebenwirkungen während der Einnahme von Ibrutinib, die auf Entscheidung ihres Onkologen eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Einnahme des Medikaments erforderten.

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, müssen Sie dieses Medikament mit besonderer Vorsicht einnehmen. Es könnten mehr Nebenwirkungen eintreten.

### **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 (100,5° F) oder höher oder Schüttelfrost (beides sind mögliche Anzeichen einer Infektion), Kurzatmigkeit oder andere Atembeschwerden, Husten und Blutungen, die nicht stoppen.

Die folgenden Symptome erfordern ebenfalls ärztliche Hilfe. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Gesundheitsdienstleister in Verbindung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Häufiger Durchfall,

---

schwarzer oder teeriger Stuhl oder Blut im Stuhl, lang anhaltende Kopfschmerzen, Verwirrung, Sprachveränderung, Übelkeit, Erbrechen, Unfähigkeit, über einen Zeitraum von 24 Stunden zu essen oder zu trinken, Anzeichen von Flüssigkeitsmangel, Gelbfärbung der Haut oder des Augapfels, dunkler oder brauner Urin, Schmerzen auf der rechten Seite des Magens, leichte Blutungen oder Blutergüsse, Ausschlag, Juckreiz, Blasen, Husten mit oder ohne Schleim, Wunden im Mund, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen und extreme Müdigkeit.

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

**Was Sie selbst tun können, solange Sie Ibrutinib einnehmen:**

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft und essen Sie keine Grapefruit oder Pomeranzen während der Einnahme von Ibrutinib.

Andere Medikamente können die Ausleitung von Ibrutinib aus Ihrem Körper beeinflussen, was wiederum die Wirkung von Ibrutinib beeinflussen kann. Beispiele sind Azol-Antimykotika (wie Itraconazol, Ketoconazol), Boceprevir, Nefazodon, Johanniskraut, Telaprevir, HIV-Proteasehemmer, Makrolid-Antibiotika (wie Erythromycin, Clarithromycin), Rifamycin-Antibiotika (wie Rifampin, Rifabutin), bestimmte Medikamente zur Behandlung von Krampfanfällen (wie Carbamazepin, Phenytoin) und andere. Dieses Dokument enthält nicht alle Arzneimittelwechselwirkungen, die möglich sind.

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 Ibrutinib.

Sie sind möglicherweise einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt. Vermeiden Sie darum Menschenmengen oder den Kontakt mit Personen, die erkältet sind, und informieren Sie Ihren Arzt 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 Ibrutinib Wunden im Mund zu behandeln/verhindern, spülen Sie den Mund dreimal täglich mit einer Lösung, für die Sie 1 Teelöffel Backpulver mit 250 ml Wasser verrühren.

Um Übelkeit zu reduzieren, nehmen Sie die von Ihrem Arzt verordneten Medikamente gegen Übelkeit ein und essen Sie häufig kleine Mahlzeiten. Generell sollte das Trinken von alkoholischen Getränken während der Einnahme von Ibrutinib auf ein Minimum reduziert oder vermieden werden. Ernähren Sie sich gesund und ruhen Sie sich so oft wie möglich aus.

Lassen Sie sich ohne die Zustimmung Ihres Arztes in keinem Fall impfen oder immunisieren.

Vermeiden Sie Aufenthalte in der Sonne. Tragen Sie einen Sonnenschutz von mindestens SPF 15 (oder höher) auf und schützen Sie Ihre Haut mit geeigneter Kleidung vor der Sonne.

Informieren Sie alle Ihre Gesundheitsdienstleister, dass Sie Ibrutinib nehmen. Dazu gehören Ihre Ärzte, Krankenschwestern, Apotheker und Zahnärzte. Dieses Medikament muss vor bestimmten Operationen möglicherweise vorübergehend abgesetzt werden. Sollte es abgesetzt werden, wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie nach dem Eingriff oder der Behandlung wieder mit der Einnahme beginnen können.

Das vorübergehende Absetzen von Ibrutinib ist manchmal notwendig, um Toxizität in den Griff zu bekommen, oder vor einer Operation, um Blutungen zu minimieren. Bei jedem fünften MW-Patienten entstehen Entzugsserscheinungen (Fieber, Körperschmerzen, Nachtschweiß, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Müdigkeit), wenn Ibrutinib abgesetzt wird (normalerweise innerhalb von 2 Tagen); sobald Ibrutinib wieder eingenommen wird, verschwinden diese Entzugsserscheinungen. Der Anteil der Entzugssymptome war niedriger bei Patienten, die die Ibrutinib-Einnahme bei Serum-IgM-Werten von  $\geq 4.000$  mg/dL begannen sowie Patienten mit CXCR4-Mutation, und höher bei Patienten, die eine sehr gute partielle Reaktion (VGPR) auf Ibrutinib erreicht hatten. Bei zwei Dritteln der Patienten, die an Entzugssymptome leiden, gibt es keine Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung bei Unterbrechung von Ibrutinib. Bei den Patienten, die während des Zeitraums, in dem sie das Medikament absetzen, einen Progress erleben, setzt das Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach der erneuten Einnahme von Ibrutinib wieder ein. In Bezug auf chirurgische Eingriffe wird derzeit empfohlen, Ibrutinib eine Woche vor großen Operationen und drei Tage vor kleinen Operationen abzusetzen; bei kleinen Eingriffen wie Kataraktoperationen, kleineren zahnärztlichen Eingriffen und Koloskopien ohne Biopsie ist keine Unterbrechung der Einnahme erforderlich.

### **Überwachung und Tests während der Einnahme von Ibrutinib:**

Sie werden regelmäßig von Ihrem Arzt untersucht, während Sie Ibrutinib einnehmen, um 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. Bei verschiedenen Patienten wurde von der Entstehung einer Ibrutinib-Resistenz berichtet, was zu einer Progression der Krankheit und einem Wiederauftreten der Symptome führte. Die Mechanismen dieser Resistenz stehen im Zusammenhang mit BTK-Mutationen.

### **Wie Ibrutinib funktioniert:**

Ibrutinib wird als „gezielte Therapie“ bezeichnet. Eine gezielte Therapie ist das Ergebnis jahrelanger Forschung zum Verständnis der Unterschiede zwischen Krebszellen und normalen Zellen. Diese Informationen werden zur Entwicklung einer Therapie verwendet, die die Krebszellen angreift und gleichzeitig die normalen Zellen nur minimal schädigt, 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.

Ibrutinib hemmt die Funktion der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). BTK ist ein wichtiges Signalmolekül des Rezeptorsignal-Komplexes von B-Zellen und spielt eine wichtige Rolle für das Überleben bösartiger B-Zellen. Ibrutinib blockiert Signale, die bösartige B-Zellen zum Wachstum und zur unkontrollierten Teilung anregen.

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

Übernommen und angepasst aus der Chemocare-Website [www.chemocare.com](http://www.chemocare.com), gesponsert von der Cleveland Clinic und Lexicomp®