

Middelen

Ibrutinib

Indicatie

Gesteld via MDO hematologie

Contra-indicaties:

Vitamine K-antagonist.

Sterke CYP3A remmer of inductor. Indien na starten van ibrutinib gebruik van een CYP3A4-remmer niet te vermijden is, overweeg een dosisreductie tot 140 mg 1dd en nauwgezette monitoring, of het tijdelijk staken van de ibrutinib
Visolie, Vitamine E-preparaten, Grapefruitsap, Sevilla sinaasappels, St. Janskruid.

Relatieve contra-indicaties:

Ibrutinib is een P-gp inhibitor in vitro. In vivo data ontbreken. Adviseer P-gp substraten zoals digoxine minstens 6 uur voor of na ibrutinib in te nemen.

CVA in de laatste 6 maanden, andere bloedverdunners dan vitamine K-antagonisten of een bloedingsneiging om een andere redenen, bijv. erfelijk.

Kuurschema

1dd 420 mg.

Continueren tot progressie of intolerantie.

Geen dosisaanpassing i.v.m. leeftijd.

Ibrutinib dient 3 tot 7 dagen voor een invasieve ingreep gestaakt te worden.

Zwangerschap: ibrutinib lijkt teratogeen en zowel mannen als vrouwen dienen contraceptie te gebruiken en geen borstvoeding te geven.

Lever- en nierfunctie

Nierfunctiestoornis:

Omdat het nauwelijks renaal verklaard wordt geen dosisaanpassing, cave, onder een klaring van 30 mL/min is er nauwelijks ervaring met dit middel.

Leverproefstoornis:

Ibrutinib wordt in de lever gemetaboliseerd. Er is geen ervaring met dit middel bij leverfunctiestoornissen. Suggestie bij CP klasse A dosisreductie tot 1dd 280 mg, bij CP klasse B 1dd 140 mg en niet voorschrijven bij ernstigere leverfunctiestoornis.

Aanbevelingen bij overgevoelighedsreacties

Meest voorkomend: maagdarmlachten, beenmergremming, moeheid en malaise, niet-productieve hoest, oedeem, atriumfibrilleren, kramp, huiduitslag, artralgie. Mogelijk is er een verhoogd risico op andere maligniteiten. Mogelijk QT-tijd verlenging.

Overweeg zo nodig loperamide of G-CSF.

Twee bijwerkingen zijn daarbij opvallend en met name noemenswaardig.

Lymfocytose: bij ongeveer 75% treedt t.g.v. de therapie lymfocytose optreden, dan vaak in de eerste 2 weken. Deze kan maanden aanhouden (mediaan 4-5) en zelfs leiden tot leukostase (overweeg bij een aantal $>400 \times 10^9/L$ tijdelijk de ibrutinib te staken). Dit is geen teken van progressieve ziekte en kan gepaard gaan met afname van klier grootte.

Bloeding: er is niet goed begrepen verhoogd risico op bloedingen, ook zonder trombopenie (incidentie 3% graad 3 bloedingen, waaronder hersenbloedingen). Om deze reden zijn vitamine K-antagonisten absoluut gecontra-indiceerd. LWMH in therapeutische doseringen is wel toegestaan.

Vergeten dosis

Als een dosis vergeten wordt, kan tot 6 uur na de geplande tijd het tablet alsnog ingenomen worden. Hierna dient de gift overgeslagen.

Dosismodificatie schema

Indicaties dosisreductie:

- neutrofielen <0,5 gedurende >7 dagen
 - trombocyten <50 en graad 2 bloeding
 - trombocyten <25
 - graad 3-4 misselijkheid/braken of diarree en geen mogelijkheid tot uitbreiden ondersteunende therapie
 - graad 3 niet-hematologische toxiciteit die niet hanteerbaar is
 - graad 4 niet-hematologische toxiciteit
- Tenzij de toxiciteit ten gevolge van de CLL is.

Stop ibrutinib tot herstel tot graad 1 of baseline en pas dosis aan volgens de volgende tabel bij herstel binnen 28 dagen.

Eerste optreden	Geen dosisreductie
Tweede optreden	Verlaag dosis tot 280 mg 1dd
Derde optreden	Verlaag dosis tot 140 mg 1dd
Vierde optreden	Staak ibrutinib

Staak permanent de ibrutinib indien de ibrutinib langer dan 28 dagen gestopt moet worden vanwege toxiciteit.

Indien na dosisreductie gedurende 2 cycli geen recidief is opgetreden van de dosis-limiterende toxiciteit, mag re-escalatie plaatsvinden tot maximaal 420 mg 1dd. (Echter, niet in de HOVON 140-studie.)

Anti-emetica

Geen.

Te realiseren voor de eerste kuur

Zie protocol "te realiseren voor iedere eerste chemotherapie in de hematologie"

Lab. controles

Voor iedere kuur: Hb, L, tr, diff, kreatinine, ASAT, ALAT, g-GT, AF.

Evaluatie

Klinische evaluatie om de 2 weken gedurende de eerste 12 weken, om de 4 weken tot week 24, om de 6 weken tot week 48, daarna om de 12 weken.

Responsevaluatie middels o.a. CT met week 8, 16, 24, en daarna iedere 12 weken

Gerelateerde documenten

"te realiseren voor iedere eerste chemotherapie in de hematologie"

Literatuur

Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. NEJM 2014. 371;3.
Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. NEJM 2013. 369;1.