Antitumoral regim - Bröstcancer RegimID: NRB-15487

Inavolisib-tabl. Palbociklib-Fulvestrant (IPF, Itovebi)

Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Palbociklib	Peroral tablett			125 mg	standarddos		
2. Inavolisib	Peroral tablett			9 mg	standarddos		
3. Fulvestrant	Intramuskulär injektion			Specialdosering	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Palbociklib Peroral tablett 125 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
2. Inavolisib Peroral tablett 9 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
3. Fulvestrant Intramuskulär injektion Specialdosering	Ⓢ																				

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Palbociklib Peroral tablett 125 mg								
2. Inavolisib Peroral tablett 9 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	
3. Fulvestrant Intramuskulär injektion Specialdosering								

Specialdosering

Fulvestrant Intramuskulär injektion

Inj Fulvestrant 500mg ges intramuskulärt kur 1 dag 1 + dag 15 samt dag 1 kur 2 och därefter en gång per månad (förslagsvis dag 1 i varje kur) under hela behandlingstiden. Injektionen ges som två sprutor om 250 mg i vardera skinkan.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist, alternativt kan ooforektomi övervägas.

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt

Observera! Palbociklib kapslar och tabletter är inte utbytbara mot varandra, i denna regim används palbociklib tablett.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Inför behandlingsstart - bedöm riskfaktorer för hyperglykemi, se anvisningar för ordination.

Baslinjeprover:

Blodstatus (Hb, LPK inkl neutrofila, TPK)

Leverstatus

Elektrolytstatus inkl. kreatinin

eGFR inkl. cystatin C (skatta absolut eGFR medel, se anvisningar dosjustering njurfunktion nedan)

fP/fB-glukos och HbA1c

Observera! Om fB-glukos (kapillärt värde från helblod) är förhöjt, överväg venöst plasmaglukos (fP-glukos) innan behandlingsbeslut tas.

Villkor: Neutrofila $\geq$ 1,0 och TPK $\geq$ 50. Blodsockernivån ska vara välreglerad innan start av inavolisib.

Vid måttligt till svårt nedsatt lever- eller njurfunktion, se rekommendation dosjustering nedan och https://fass.se/health/product/20190311000227/smpc samt https://fass.se/health/product/20240502000052/fass-text

Palbociklib: Observera interaktionsbenägen substans, se basfakta och FASS Ibrance.

Villkor och kontroller för administration
Inj. Fulvestrant ska ges enligt särskild ordination, se information för specialdosering.

Inavolisib - Regelbunden övervakning med hänsyn till risk för hyperglykemi och stomatit.

Vid missad dos inavolisib kan inavolisib tas inom 9 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas. Efter mer än 9 timmar ska dosen hoppas över den dagen. Nästa dag intas inavolisib vid den vanliga tidpunkten. Om patienten kräks efter att ha tagit inavolisib ska patienten inte ta en extra dos samma dag, utan inta nästa dos dagen därpå vid den vanliga tidpunkten.

Palbociklib - Uppmärksamhet på infektionstecken och nya eller förvärrade symptom från andningsvägarna (observera liten risk för pneumonit/ILD).

Vid kräkning eller om en dos missas, tas nästa dos påföljande dag.

Grapefrukt, grapefruktjuice och johannesört ska ej intas under behandlingen. Grapefrukt och grapefruktjuice kan öka biverkningarna, och johannesört minskar effekten av den antitumorala behandlingen.

Palbociklib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Inavolisib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Anvisningar för ordination

Palbociklib ordination:

Kur 1 och 2 - ordinera dag 1-14 och därefter dag 15-21 efter blodprover dag 14.

Från kur 3 - ordinera palbociklib dag 1-21.

Inavolisib kan ge upphov till allvarlig hyperglykemi:

Bedöm riskfaktorer för hyperglykemi; (pre-)diabetes, tidigare graviditetsdiabetes, HbA1c >/= 40 mmol/mol, BMI >/=30, ärftlighet, ålder, och ta ställning till utökad fasteglukosövervakning, se https://fass.se/health/product/20240502000045/fass-text Se även dosjustering rekommendation nedan.

Provtagning under behandling av samtliga patienter:

- *Kur 1 dag 3, 7, 14, 21, 28 (samt vid behov):* kontroll av fB-glukos (*inavolisib*) - överväg evt självövervakning med kapillär blodsockermätare och rapportering till ansvarig behandlande enhet.
- *Kur 1-2 dag 14*: blodstatus inkl neutrofila (*palbociklib*) + fB-glukos (*inavolisib*)
- *Kur 3-6 inför dag 1:* blodstatus inkl neutrofila, kreatinin och fB-glukos kontrolleras vid start av varje ny kur. Inför kur 3 och kur 6 kontrolleras även HbA1c.
- *Kur 3 dag 14:* fB-glukos (*inavolisib*)
- Fr om *kur 7:* kontroll fB-glukos och kreatinin inför start av varje kur. Blodstatus kan (fr om kur 7) glesas ut till var 3:e månad förutsatt att neutropeni varit max grad 1-2 under de första 6 cyklerna (*palbociklib*). HbA1c ska kontrolleras var 3e månad (förslagsvis inför kur 3, 6, 9, 12 etc). Vid stigande kreatinin bör cystatin C/eGFR följas.

I övrigt provtagning enligt lokal rutin, individuell bedömning och klinisk indikation.

Dosjustering rekommendation
Uppehåll eller dosreduktion av ingående perorala läkemedel kan bli nödvändig p.g.a. biverkningar. Vid behandlingsuppehåll p ga biverkningar i mer än 28 dagar - överväg avbryta regimen.

Palbociklib - Dosreduktion sker i två steg från 125 mg till 100 mg/dygn och andra dosreduktion till 75 mg/dygn. Dosreduktion under 75 mg x 1 ska inte göras - avbryt i stället kuren vid behov av ytterligare dosreduktion av palbociklib.

Inavolisib - Dosreduktion sker i två steg från 9mg/dygn till 6 mg och andra dosreduktion till 3mg/dygn. Om dosen 3mg x 1 inte tolereras ska inavolisib sättas ut.

Hyperglykemi (inavolisib):
Vid fB-glukosvärde >ULN-8.9 mmol/L:

- Överväg koständringar (t.ex. lågkolhydratkost) och säkerställ adekvat hydrering.
- Överväg att sätta in eller intensifiera oral antihyperglykemisk behandling för patienter med riskfaktorer för hyperglykemi

Vid fB-glukos >8.9 mmol/L:

- Pausa/avbryt behandling med inavolisib
- Inled eller intensifiera antihyperglykemisk behandling innan eventuell återstart av inavolisib
- Följ rekommendationer enligt FASS https://fass.se/health/product/20240502000045/fass-text.

Observera! risk för hypoglykemi när inavolisib avbryts eller sätts ut, om antihyperglykemiska läkemedel (t.ex. insulin, sulfonureider) använts för att hantera hyperglykemi som biverkning. Korttidsinsulin kan vid behov användas som akutbehandling vid hyperglykemi, i övrigt bör om möjligt hyperglykemi regleras med perorala läkemedel.

Hematologisk toxicitet (palbociklib):

- *Inför behandling dag 1* - om neutrofila 0.5-0.9 (grad 3) - gör uppehåll av palbociklib till neutrofila ≥1,0 och återuppta behandling på samma dosnivå. Om grad 3 neutropeni inträffat upprepade gånger inför start av kur (dag 1), bör dosreduktion övervägas vid start av påföljande kur.
- *Inför dag 15* - om neutrofila 0,5-0,9 (grad 3), fortsätt palbociklib på samma dosnivå och ta om neutrofila dag 21.
- *Vid provtagning dag 21 (oavsett kurnummer)* - om snabb återhämtning till neutrofila ≥ 1,0 återuppta palbociklib nästa kur på samma dosnivå. Om neutrofila < 1,0 dag 21 -överväg dosreduktion vid start av påföljande kur. Vid återfall till grad 3 neutropeni på dag 1 efterföljande cykler - överväg dosreduktion palbociklib.
- *Vid neutrofila < 0,5 (grad 4) eller vid febril neutropeni (oavsett kurnummer och kurdag*) - gör behandlingsuppehåll av palbociklib tills neutrofila ≥ 1,0 och återuppta behandling med palbociklib på nästa lägre dosnivå. G-csf behandling kan övervägas vid behov enligt klinisk bedömning och lokal rutin.

Njurfunktion (Inavolisib):
Njurfunktionsgränserna i produktresumén för inavolisib baseras på eGFR enligt CKD-EPI metoden (amerikansk modell). Den CKD-EPI baserade estimeringen riskerar erfarenhetsmässigt överskatta njurfunktionen i en svensk population. Svenska laboratorier ger ofta eGFR enligt LMR18/Lund-Malmö (kreatinin baserad europeisk standard) och CAPA (cystatin C baserat) där medelvärdet anges som eGFR medel. Använd i första hand värdet för absolut medel eGFR (ml/min) enligt lokal rutin. För vägledning och kalkylator vid behov, se https://www.egfr.se/ .

- Normal till lätt nedsatt njurfunktion (absolut eGFR medel >/= 60 ml/min) - ingen dosjustering krävs.
- Måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30- 59 ml/min) - rekommenderad dos inavolisib 6 mg x1 dagligen.
- Svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) - rekommenderad dos inavolisib 3 mg x1 dagligen.

Stomatit (Inavolisib)
Vid första tecken på stomatit (grad 1) rekommenderas munskölj med steroidinnehållande munskölj enligt FASS. För behandling och dosjustering vid stomatit, se https://fass.se/health/product/20240502000045/fass-text.

Förslagsvis kan klobetasol APL 0,025% munhålegel 2-5ml användas (alternativt betametason 0,5mg upplöst i 10-20 ml vatten). Steroidlösningen sköljes runt i munnen i 1-2 min 2-4 ggr dagligen, därefter utspottning. Lokal behandling fortsätter tills symtomen gått i regress, vanligen 2-8 veckor (beakta behov av dosjustering inavolisib enl FASS). Samtidig oral candidos bör uteslutas och behandlas vid behov. Munvatten/tandskölj vätska med alkohol- eller peroxidinnehåll ska undvikas och patienten bör informeras om att kryddstark mat kan förvärra tillståndet.

Leverfunktion:

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/

Biverkningar

Palbociklib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Ökad infektionsrisk, framför allt på grund av myelosuppression.		
Övrigt		
Trötthet vanligt, kan bli uttalad. Epistaxis/näsblod förekommer.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll Radiologi	
Fallrapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD) finns. Utred vid misstanke (nytillkommen hypoxi, hosta eller dyspné) och gör uppehåll med behandling under utredning. Permanent utsättning av Palbociklib vid konstaterad ILD.		
Gastrointestinal påverkan		
Stomatit, illamående, diarré, kräkning och nedsatt aptit vanligt, dock oftast grad 1- 2.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden vanligt.		
Hudtoxicitet		
Alopeci/håravfall och hudutslag vanligt.		
Ögonpåverkan		
Ögonbesvär förekommer, oftast grad 1-2. Exempelvis dimsyn, ökad tårproduktion eller torra ögon.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	
Kreatinin ökning vanligt, eventuellt fenomen liknande som för Abemaciklib, dvs bero enbart på påverkade renala transportproteiner, se basfakta Abemaceklib.		
Kontrollera njurfunktion (exempelvis med Cystatin C) för att utesluta njurfunktionspåverkan.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare med Palbociklib kan öka koncentrationen av Palbociklib och bör därför undvikas. (Exempel på starka CYP3A-hämmare: klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol samt grapefrukt och grapefruktjuice.)		
Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare med Palbociklib kan minska koncentrationen av Palbociklib och bör därför undvikas. (Exempel på starka CYP3A-inducerare: karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampin och johannesört.)		
Samtidig administrering av CYP3A substrat med snävt terapeutiskt intervall med Palbociklib kan medföra behov av att minska dos av CYP3A substrat, då Palbociklib kan öka CYP3A substrat genom att vara en svag tidsberoende CYP3A-hämmare. (Exempel på CYP3A substrat med snävt terapeutiskt intervall: alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus.)		
Samtidig administrering av P-gp substrat med Palbociklib skulle kunna öka effekten av P-gp substrat. (Exempel på P-gp substrat: digoxin, dabigatran och kolkicin.)		
Samtidig administrering av BCRP substrat med Palbociklib skulle kunna öka effekten av BCRP substrat. (Exempel på BCRP substrat är pravastatin, rosuvastatin och sulfasalazin.)		
För Palbociklib tablett (till skillnad från kapsel) sågs ingen skillnad i koncentration vid samtidig användning av protonpumpshämmare.		

Inavolisib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Biverkningsprofil redovisad i kombination med palbociklib och fulvestrant.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	
Trombocytopeni mycket vanligt, grad 3-4 förekommer. Anemi mycket vanligt, kan nå grad 3-4.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Urinvägsinfektion förekommer till vanligt, oftast grad 1-2.		

Fortsättning på nästa sida

Inavolisib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Endokrinologi	Monitorering	
Hyperglykemi mycket vanligt. Hypokalemi förekommer. Ketoacidos har rapporterats, inklusive rapport om fatala konsekvenser. Kontroll av blodsocker före och under behandling, följ instruktion FASS. Symtomatisk behandling, eventuellt metformin behov, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Stomatit, mycket vanligt, kan nå grad 3-4. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller permanent utsättning, se FASS. Alkoholfritt munvatten med kortikosteroider rekommenderas som profylax och vid minsta tceken på stomatit, se FASS.		
Diarré mycket vanligt, kan nå grad 3-4, Illamående och nedsatt aptit vanligt, oftast grad 1-2, Buksmärta, kräkningar, förekommer till vanligt, oftast grad 1-2. Smakförändringar och dyspepsi förekommer.		
Slemhinnetoxicitet	Biverkningskontroll	
Stomatit. se Gastrointestinal påverkan.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Leverförhöjningar förekommer till vanligt, kan nå grad 3-4.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Mjukgörande hudkräm
Utslag, håravfall/alopeci vanligt, oftast grad 1-2. Torr hud förekommer.		
Övrigt	Biverkningskontroll	
Trötthet/fatigue mycket vanligt. Huvudvärk vanligt. Torra ögon förekommer.		
Graviditetsvarning		
Effektivt icke-hormonellt preventivmedel rekommenderas under behandlingen och en vecka efter behandlingens slut. Det gäller både fertila kvinnor, som män med fertil eller gravid kvinnlig partner.		
Interaktionsbenägen substans		
Inavolisib inducerar CYP3A och är en tidsberoende hämmare av CYP3A in vitro.		
Samtidig administrering av CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt index med Inavolisib skall ske med försiktighet då exponering för substraten kan öka eller minska. (Exempel på CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt index är; alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, kinidin, sirolimus och takrolimus)		
Inavolisib inducerar CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 *in vitro*.		
Samtidig administrering av substrat känsliga för dessa enzymer med ett smalt terapeutiskt index med Inavolisib skall ske med försiktighet, då exponeringen för substraten kan minska. (Exempel på substrat till CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 med ett smalt terapeutiskt index är; paklitaxel, warfarin, fenytoin, S-mefenytoin.)		

Fulvestrant

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Vanligt med överkänslighetsreaktioner som urtikaria och angioödem. Anafylaxi ovanligt.		
Hematologisk toxicitet		
Påverkan blodbild finns. Trombocytopeni förekommer, grad 4 ovanligt. Även annan påverkan förekommer, som anemi och leukopeni, grad >2 ovanligt.		
Övrigt		
Reaktioner vid injektionsställe vanligt (smärta, blödning, blåmärke, neuralgi).		
Hudutslag vanligt.		
Kraftlöshet / fatigue vanligt. Ledsmärta och muskeloskeletal smärta vanligt, oftast grad 1-2. Ryggvärk och huvudvärk, förekommer.		
Blodvallning vanligt.		
Gastrointestinal påverkan		
Illamående vanligt. Kräkning och diarré förekommer. Nedsatt aptit förekommer.		
Levertoxicitet		
Förhöjda levervärden vanligt. Leversvikt omnämns som rapporterade efter studier gjorda.		
Tromboembolism		
Venös thromboembolism förekommer.		
Övrigt		
Vaginal blödning förekommer. Vaginal flytning rapporterad. Urinvägsinfektioner förekommer		
Graviditetsvarning		
Patienter som kan bli gravida skall använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 2 år efter behandlingen avslutats.		

Versionsförändringar

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Bröstcancer