Antitumoral regim - Bröstcancer

RegimID: NRB-15486

Kapivasertib-Fulvestrant (Truqap)

Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Kapivasertib	Peroral tablett			400 mg	standarddos		
2. 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. Kapivasertib Peroral tablett 400 mg	x2	x2	x2	x2				x2	x2	x2	x2				x2	x2	x2	x2			
2. Fulvestrant Intramuskulär injektion Specialdosering	Ⓢ																				

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Kapivasertib Peroral tablett 400 mg	x2	x2	x2	x2				
2. Fulvestrant Intramuskulär injektion Specialdosering								

Specialdosering

Fulvestrant Intramuskulär injektion

Kapivasertib ska ges i kombination med fulvestrant. Rekommenderad dos av fulvestrant är 500 mg administrerat dagarna 1, 15 och 29, samt en gång i månaden därefter.

För pre- eller perimenopausala kvinnor ska kapivasertib plus fulvestrant kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

För män ska samtidig administrering av en LHRH-agonist i enlighet med gällande klinisk praxis övervägas.

Emetogenicitet: Låg

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hb, LPK inkl neutrofila, TPK

Njur-elstatus: Krea, Na, K

Leverstatus: ASAT, ALAT, ALP, Bilirubin

Blodsocker: fB-glc, HbA1C

Överväg dietistkontakt för att göra livsstilsförändringar som kan minska hyperglykemi (enl FASS).

Observera interaktionsbenägen substans - Se https://fass.se/health/product/20230421000059/fass-text#dosage avsnitt Dosering/dosjustering för dosjustering av kapivasertib vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (se FASS avsnitt Interaktioner). Patienten ska informeras om att undvika intag av grapefrukt/grapefruktjuice och johannesört.

Villkor och kontroller för administration
Patienten ska övervakas avseende vanliga biverkningar särskilt hyperglykemi, diarré och dehydrering samt hudutslag. Se basfakta och under övrig information.

Om en dos av kapivasertib missas kan dosen tas inom 4 timmar efter den tid den vanligtvis tas. Om mer än 4 timmar gått sedan det missade ordinarie dostillfället ska dosen hoppas över. Nästa dos av kapivasertiv ska tas vid den vanliga tidpunkten. Det ska gå minst 8 timmar mellan doserna .Om patienten kräks efter intag av kapivasertib ska en ytterligare dos inte tas, nästa dos intas vid ordinarie dostillfälle.

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

Anvisningar för ordination
Kontroll av fasteglukos ska göras första och andra veckan och därefter var annan vecka (dag 3 eller 4 i doseringsveckan) under två månader efter påbörjad behandling och därefter varje månad. HbA1c ska kontrolleras var 3:e månad, se schema för kontroller:

Prover kur/behandlingsmånad 1

fB-glukos vecka 1, vecka 2, vecka 4 från start (=från baslinjen).

Hb, kreatinin, natrium och kalium tas också under vecka 4 räknat från baslinjen (inför kur/månad 2).

Prover kur/månad 2:

fB-glukos vecka 6 och 8 räknat från baslinjen.

Hb, kreatinin, natrium och kalium tas också under vecka 8 räknat från baslinjen (inför kur/månad 3).

Prover fr om kur/månad 3:

fB-glukos, Hb, kreatinin, natrium och kalium bör kontrolleras var 4e vecka (1ggr/mån) under hela behandlingstiden och vid klinisk indikation.

HbA1c tas inför start av kur/månad 4 och därefter minst var 3e månad.

Blodsockerkontroller för patienter med diabetes och/eller vid hyperglykemi (fB-glukos > ULN - 8,9 mmol/l) vid baslinjeprover:

fB-glukos dagligen de första två behandlingsveckorna (kur 1 dag 1-14). Kontroll av fB-glukos ska fortsättas så ofta som behövs för att hantera hyperglykemi enligt klinisk bedömning.

HbA1c kontroll vecka 4 efter behandlingsstart (baslinjen) och därefter minst var 3e månad.

Observera! Det rekommenderas att **fB-glukos testas före dosen dag 3 eller 4 i doseringsveckan** enligt ovan, och vid behov.

Blodsockerkontroll vid hyperglykemi efter påbörjad behandling med kapivasertib:

Kontroll av fB-glukos enligt klinisk indikation (minst två gånger i veckan, dvs. dagar med eller utan dosering av kapivasertib) tills fB-glukos minskar till baslinjenivå.

Under behandling med antidiabetika ska fB-glukos kontrolleras minst en gång i veckan i 2 månader, och därefter en gång varannan vecka eller enligt klinisk indikation. *Se* https://fass.se/health/product/20230421000059/fass-text#caution

Observera risk för hyperglykemi - risken högre för patienter med baslinjevärde HbA1c >/= 48 mmol/mol än för patienter med HbA1c < 48mmol/mol. Risk för svår hyperglykemi kan förekomma när som helst under behandlingen (mediantid hyperglykemi 16 dagar från start). Kapivasertib rekommenderas inte i första hand till patienter med pågående insulinbehandlad diabetes. Vid diabetes rekommenderas konsultation med endokrinolog eller hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi innan och under behandling.

Försiktighet vid samtidig metforminbehandling - På grund av den potentiella interaktionen när kapivasertib och metformin tas samtidigt, rekommenderas veckovis kontroll av kreatinin efter påbörjad behandling med metformin i upp till 3 veckor och därefter dag 1 i varje cykel. Metformin ska endast ges de dagar kapivasertib också administreras p ga risk för hypoglykemi, uppehåll med metformin ska göras samtidigt med uppehåll i behandlingen med kapivasertib, såvida inte annat är kliniskt indicerat.

Vid följande tillstånd krävs mer noggrann monitorering av blodglukosnivåerna:

- Diabetes i anamnesen
- fB-glukos > ULN 8,9 mmol/l under behandling
- samtidig behandling med kortikosteroider
- pågående infektion eller andra tillstånd som kan ge nedsatt glukosomsättning

Dosjustering rekommendation
Dossänkning sker i två steg från fulldos 400mgx2 behandlingsdygnen:

steg 1: 320mg x2 (2 tabletter à 160mg x2) i fyra dagar följt av tre dagars uppehåll osv.

steg 2: 200mg x2 i fyra dagar följt av tre dagars uppehåll osv.

Hyperglykemi:

Baserat på svårighetsgraden av hyperglykemi bör kapivasertib dosen minskas, avbrytas eller sättas ut permanent, se Fhttps://fass.se/health/product/20230421000059/fass-text#caution och anvisningar för ordination.

Konsultation med en endokrinolog ska övervägas vid val av antidiabetika. Beakta risk för hypoglykemi vid administrering av antidiabetika under dagar utan dosering av kapivarsetib.

Vid misstänkt diabetesketoacidos ska behandlingen med kapivasertib omedelbart avbrytas. Om diabetesketoacidos bekräftas - sättas ut kapivasertib permanent.

Diarre:

Vid första tecken på diarré ska behandling mot diarré inledas (t ex T Loperamid) och patienten ska öka det orala intaget av vätska. Risk för dehydrering, hypokalemi. arrytmier och akut njurskada ska beaktas och förebyggas. För dosjustering se https://fass.se/health/product/20230421000059/fass-text#caution

Hudutslag:

Patienten ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hudutslag /dermatit och baserat på svårighetsgrad bör behandlingen avbrytas, minskas eller sättas ut permanent, se https://fass.se/health/product/20230421000059/fass-text#caution . Konsultation med hudläkare/dermatolog ska övervägas vid alla grader av läkemedelsrelaterade hudreaktioner oberoende av svårighetsgrad (för att säkerställa diagnostisk noggrannhet och lämplig behandling).

För övriga biverkningar, se FASS Truqap tabell 6.

Kapivasertib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njur-eller leverfunktion, då preparatet ej är studerat hos dessa patienter. Kan övervägas vid måttligt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger risken - dessa patienter bör övervakas noga avseende tecken på toxicitet. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion eller lätt nedsatt leverfunktion - ingen dosjustering krävs.

Övrig information
Patienten ska informeras om att kapivasertib kan orsaka hyperglykemi och uppmanas att omedelbart kontakta vården vid symtom på hyperglykemi (t.ex. kraftig törst, mer frekvent urinering eller större urinmängd än vanligt, eller ökad aptit med viktminskning). Vid t.ex. dehydrering, undernäring, steroidbehandling, eller sepsis kan risken för diabetesketoacidos vara högre.

Vid icke-specifika symtom, som illamående/kräkningar, buksmärta, andningssvårigheter, keton-andedräkt, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnighet bör ketoacidos misstänkas och åtgärd vidtas omgående.

Biverkningar

Kapivasertib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi förekommer.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Infektionsrisk Urinvägsinfektion förekommer till vanligt.	Biverkningskontroll	Infektionsbehandling/profylax
Endokrinologi Hyperglykemi mycket vanligt, kan nå grad 3-4. Ketoacidos har rapporterats, inklusive rapport om fatala konsekvenser. Kontroll av blodsocker före och under behandling, följ instruktion FASS. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller permanent utsättning, se FASS. Symtomatisk behandling, möjligt insulinbehov. Hypokalemi förekommer	Monitorering	

Fortsättning på nästa sida

Kapivasertib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	
Diarré mycket vanligt, kan nå grad 3-4. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller permanent utsättning, se FASS.		
Illamående, kräkningar vanligt. Buksmärta, dyspepsi minskad aptit, smakförändringar och muntorrhet förekommer.		
Stomatit vanligt, kan nå grad 3-4.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	
Utslag mycket vanligt, grad 3-4 förekommer. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller permanent utsättning, se FASS. Eventuellt dermatologisk konsultationsbehov.		
Erythema multiforme ovanligt, generaliserad exfoliativ dermatit finns rapporterat.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	
Kreatininförhöjning vanligt. Akut njurskada förekommer.		
Övrigt	Biverkningskontroll	
Trötthet/fatigue mycket vanligt. Huvudvärk vanligt. Yrsel, synkope/svimning förekommer.		

Interaktionsbenägen substans

Kapivasertib metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4- och UGT2B7-enzymer.

Kapivasertib är en svag, tidsberoende hämmare av CYP3A *in vivo*.

Samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare med kapivasertib ska undvikas då det ökar koncentrationen av kapivasertib, vilket ökar risken för toxicitet. Eventuellt dosjusteringsbehov av kapivasertib, se FASS.

(Exempel på starka CYP3A4-hämmare är; boceprevir, ceritinib, klaritromycin, kobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itrakonazol, josamycin, ketokonazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ribociklib, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, troleandomycin, tukatinib, vorikonazol, grapefrukt och grapefruktjuice).

(Exempel på måttliga CYP3A4-hämmare är; aprepitant, ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fluvoxamin, tofisopam och verapamil)

Samtidig administrering av måttlig till stark CYP3A4-inducerare med kapivasertib ska undvikas då kapevasertibs koncentration minskar med sämre effekt som följd. Eventuellt dosjusteringsbehov av kapivasertib, se FASS. (Exempel på starka CYP3A4-inducerare är; karbamazepin, fenytoin, rifampicin och Johannesört)

(Exempel på måttliga CYP3A4-inducerare är; bosentan, cenobamat, dabrafenib, elagolix, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafcillin, pexidartinib, fenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviralin, telotristatetyl och tioridazin).

Samtidig administrering av av kapivasertib med läkemedel som är substrat för CYP3A-metabolism och har ett smalt teraputiskt fönster, kan innebära behov av dosjustering av läkemedlen som är substrat för CYP3A-metabolism, då deras koncentration kan öka. (Exempel på läkemedel som är substrat för CYP3A-metabolism med smalt tearpeutiskt fönster är; karbamazepin, ciklosporin, fentanyl, pimozid, simvastatin och takrolimus.)

I övrigt anges även möjliga dosjusteringsbehov av andra läkemedel, se FASS angående läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som är substrat för CYP2D6, CYP2B6 eller UGT1A1. (Exempel på läkemedel inom dessa grupper är; bupropion och irinotekan.)

Även interaktioner med levertransportörer BCRP, OATP1B1 och OATP1B3 anges, se FASS, (Exempel på läkemedel inom dessa grupper är simvastatin.)

Även interaktioner med njurtransportörer MATE1, MATE2K och OCT2 anges, se FASS. (Exempel på läkemedel inom dessa grupper är dofetilid och prokainamid.)

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.		

Fortsättning på nästa sida

Fulvestrant (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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