Antitumoral regim - Bröstcancer

RegimID: NRB-10979

Ribociklib 400

Diagnoskod: C50
Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Ribociklib	Peroral tablett			400 mg	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. Ribociklib Peroral tablett 400 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Ribociklib Peroral tablett 400 mg								

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Ribociklib 400mg ges vid adjuvant indikation.

Ribociklib ges tillsammans med aromatashämmare som initial endokrinbaserad behandling.

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

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Östrogenreceptorpositiv, HER2-negativ bröstcancer.

Kontroll av blodstatus (inkl. neutrofila), leverstatus samt kreatinin och elektrolyter (natrium, kalium, kalcium, fosfat, magnesium) inför start.

Neutrofila $\geq$ 1,0 och TPK $\geq$ 50.

EKG före start.

QTc(F)-tid <450 ms är krav (se under övrig information). Ribociklib skall inte ges vid ökad risk för QTc-förlängning.

Observera: Interaktionsbenägen substans, se basfakta och FASS.

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

Vid missad dos eller vid kräkning ska ingen ny dos tas samma dag. Ta nästa dos vid vanlig tid.

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

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

Anvisningar för ordination
Kur 1 och 2 - Ordinera dag 1-14 och därefter dag 15-21 efter blodprover dag 14.

Från kur 3 - Ordinera dag 1-21.

Provtagning:

Inför start av kur 1-6: kontroll blodstatus inkl neutrofila, kreatinin och leverstatus. Elektrolyter (natrium, kalium, kalcium, fosfat och magnesium) tas inför kur 1-6 eller enligt lokal rutin.

Inför dag 15 kur 1-2: kontroll blodstatus (inkl neutrofila) och leverstatus.

Provtagning efter första sex kurerna enligt individuell bedömning och klinisk indikation. Vid avvikande värden av grad $\leq$2 rekommenderas tätare kontroller, se FASS.

EKG kontrolleras omkring dag 14 i den första kuren. Därefter om det är kliniskt relevant.

Avvikande elektrolytvärden ska korrigeras inför start och under behandling med ribociklib med hänsyn till risk för QT-förlängning, se FASS.

Samtidig administrering av läkemedel som förlänger QT-intervallet bör undvikas, se https://fass.se/health/product/20160906000055/smpc .

Dosjustering rekommendation
Startdos 400 mg/dag. Uppehåll eller dosreduktion kan bli nödvändig p.g.a. biverkningar. Dosreduktion sker i ett steg till 200 mg/dygn. Dosreduktion under 200 mg x 1 ska inte göras - avbryt istället behandlingen permanent vid behov av ytterligare dosreduktion.

Hematologisk toxicitet

Inför behandling dag 1 - om neutrofila 0.5-0.9 (grad 3) gör uppehåll och ta nya prover efter ca 7 dagar. När neutrofila $\geq$1,0, återuppta behandling på samma dosnivå. Om grad 3 neutropeni inträffat upprepade gånger, ska dosreduktion göras vid start av påföljande kur.

Fr om kur 1 inför dag 15 - om neutrofila 0,5-0,9 gör uppehåll, ta nya prover efter 7 dagar (dag 21).

Vid provtagning dag 21 (oavsett kurnummer) - om snabb återhämtning till neutrofila $\geq$ 1,0 återuppta nästa kur på samma dosnivå. Om neutrofila $<$ 1,0 dag 21 - gör dosreduktion ett steg vid start av påföljande kur. Om grad 3 neutropeni inträffat upprepade gånger - dosreducera vid start av påföljande kur.

Vid neutrofila $<$ 0,5 (grad 4) eller vid febril neutropeni (oavsett kurnummer och kurdag) - gör behandlingsuppehåll tills neutrofila $\geq$ 1,0 och återuppta behandling på nästa lägre dosnivå.

EKG - QT-förlängning förekommer:

QT-tid korrigeras enligt Fridericias formel, QTc(F) - för kalkylator se t ex https://verktyg.internetmedicin.se/kalkylatorer/qtc

Vid QTc(F)-tid 481-500 msek, gör uppehåll i behandlingen tills QTc-tid minskar; när QTc(F)-tid $<$ 481 msek återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om QTc(F)-förlängning därefter återkommer ($>$480 msek) gör ny behandlingspaus, och när QTc(F)-tid $<$ 481 msek återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå.

Vid QTc(F)-tid $>$500msek utan samtidiga tecken/symtom på allvarlig arrytmi, gör uppehåll i behandlingen tills QTc(F)-tid minskat till $<$ 481 msek; återuppta sedan behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om QTc(F)-tid $>$500 msek därefter återkommer, sätt ut ribociklib.

Notera: Ribociklib ska sättas ut vid följande situationer:

- Vid QTc(F)-tid $>$ 500 msek *i kombination med* tecken/symtom på allvarlig arrytmi.

- Vid ökning av QTc(F)-tid med 60msek eller mer jämfört med baslinje EKG *i kombination med* tecken/symtom på allvarlig arrytmi.

- Om ytterligare dosminskningar krävs vid dosen 200 mg ska ribociklib sättas ut.

Levertoxicitet

Vid ökning av ASAT och/eller ALAT från värdena innan start av behandlingen, utan ökning av totalt bilirubin över 2 x övre normalvärde, se https://fass.se/health/product/20160906000055/smpc .

Kombinerad ökning av ASAT och/eller ALAT på $>$ 3 x övre normalvärde samtidigt med ökning av totalt bilirubin på $>$ 2 x övre normalvärde, ingen kolestas - sätt ut Ribociklib, se FASS.

För övriga biverkningar sehttps://fass.se/health/product/20160906000055/smpc

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

Övrig information
Observera skillnad mellan QT-tid och frekvens-korrigerad QT-tid (QTc-tid). För omräkning till QTc(F) = QT-intervall korrigerat enligt Fridericias formel, se vägledning och kalkylator på ekg.nu:
https://ekg.nu/verktyg/qt-tid-qtc-tid-korrigerad-qt-tid-och-forlangd-qt-tid-qt-forlangning-pa-ekg/

Biverkningar

Ribociklib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Urinvägsinfektion vanligt.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Förlängt QT-intervall förekommer. Reversibelt vid dosminskning och/eller utsättning av Ribociklib. EKG kontroll inför och omkring dag 14 kur ett, därefter vid behov, se FASS. Ribociklib får endast startas om QTc <450 ms och skall inte ges till patienter som har ökad risk för att få QTc-förlängning. Elektrolyt kontroll före och under de första sex kurerna, därefter vid behov, se FASS.		
Övrigt	Elektrolyter	
Hypokalcemi, hypokalemi och hypofosfatemi förekommer.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levertransaminaser vanligt, kan bli grad 3-4. Är reversibla vid utsättning av Ribociklib. Leverstatuskontroll före och under behandling. Dosminskning, uppehåll eller utsättning, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan		
Nedsatt aptit, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, stomatit och magsmärtor vanliga.		
Hudtoxicitet		
Alopeci (håravfall), utslag och klåda vanligt.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll Radiologi	
Andfåddhet (dyspné) vanligt. Näsblod förekommer. Fallrapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD) finns. Utred vid misstanke (nytillkommen hypoxi, hosta eller dyspné) och gör uppehåll med behandling under utredning. Eventuell dosjustering alternativt permanent utsättning vid konstaterad ILD, se FASS.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	
Förhöjda värden kreatinin vanligt. Kan bero enbart på påverkade renala transportproteiner, se FASS. Kontrollera njurfunktion (exempelvis med Cystatin C) för att utesluta njurfunktionspåverkan.		
Övrigt		
Trötthet, fatigue, feber vanligt. Ryggsmärta vanligt. Huvudvärk och sömnsvårigheter vanliga. Både ökad tårproduktion och torra ögon förekommer.		
Interaktionsbenägen substans		
Ribociklib är en stark CYP3A4 hämmare vid dosen 600 mg och en måttlig CYP3A4-hämmare vid dosen 400 mg. När ribociklib administreras samtidigt med andra läkemedel måste som regel produktresumén för det andra läkemedlet konsulteras för rekommendationer om administrering samtidigt med CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare måste undvikas (t .ex. klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, verapamil och vorikonazol). Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare ska undvikas (t.ex. fenytoin, rifampicin, karbamazepin och johannesört (Hypericum perforatum)). Försiktighet vid samtidig användning av känsliga CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. alfentamil, ciklosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus och takrolimus). Samtidig administrering av ribociklib i dosen 600 mg och följande CYP3A4-substrat ska undvikas: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam och triazolam.		

Versionsförändringar

Version 1.8
Länk till QTc kalkylator ändrad

Version 1.7
Förtydligande av anvisningar för kontroller, provtagning och dosjustering.

Version 1.6
ny antiemetuikalänk

Version 1.5
Tydliggörande att blodstatus inkluderar neutrofila samt att QTc(F) enl Fridericias formel ska användas. Tillägg länk till ekg.nu samt länk till FASS text. Ny text under övrig information.

Version 1.4
antiemetika

Version 1.3
Tillägg i anvisningar för regim och ordination: provtagning elstatus, förtydligande QTc-tid krav enl FASS.

Version 1.2
Text justerad i anvisningar vid EKG QT-förlängning för ökad tydlighet modifierad enl FASS

Version 1.1
Patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes.