

Antitumoral regim - Bröstcancer

Ribociklib 600

Kurintervall: 28 dagar

Behandlingsavsikt: Palliativ

RegimID: NRB-2623

Översikt**Läkemedel**

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkn- ingssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Ribociklib	Peroral tablett			600 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 600 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 600 mg								

Emetogenicitet: Låg**Behandlingsöversikt**

Ribociklib ges tillsammans med aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist.

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 ≥ 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.**Villkor och kontroller för administration**

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

Grapefrukt och grapefruktjuice ska undvikas då detta kan öka biverkningarna. Även johannesört bör undvikas då det påverkar effekten av läkemedlet.

Ribociklib

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

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus (inkl. neutrofila) och leverstatus vid start av de sex första kurerna (kur 1-6) samt dag 14 i kur 1-2, därefter vid behov.

Kontroll av kreatinin och elstatus (natrium, kalium, kalcium, fosfat och magnesium) inför start av kur 1-6, i övrigt om kliniskt indicerat, <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20160906000055>.

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, <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20160906000055>.

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

Från kur 3 - Ordinera dag 1-21.

Dosjustering rekommendation

Hematologisk toxicitet

Dag 1 - neutrofila $< 1,0$ - avvakta, nya prover efter 7 dagar, om återhämtning till neutrofila $\geq 1,0$ starta på samma dosnivå.

Om neutrofila grad 3 (0,5-0,9): Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 2 (minst 1,0). Återuppta Ribociklib med samma dos. Om toxicitet av grad 3 återkommer: behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 2 , återuppta sedan Ribociklib minskat med en dosnivå.

Feber, $\geq 38,5$ C, avbryt tills neutrofila $\geq 1,0$, återuppta behandling i nästa lägre dosnivå.

Vid neutrofila $< 0,5$ - initiera behandlingsuppehåll tills neutrofila $\geq 1,0$. Återuppta behandling i nästa lägre dosnivå.

EKG - QT-förlängning förekommer.

QT-tid korrigeras enligt Fridericias formel, QTc(F) - för kalkylator se t ex

<https://ekg.nu/verktyg/qt-tid-qtc-tid-korrigerad-qt-tid-och-forlangd-qt-tid-qt-forlangning-pa-ekg/>.

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

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

Notera: Ribociklib ska sättas ut vid följande situationer:

- Vid QTc(F)-tid > 500 msec i kombination med tecken/symtom på allvarlig arrytm.
- Vid ökning av QTc(F)-tid med 60msek eller mer jämfört med baslinje EKG i kombination med tecken/symtom på allvarlig arrytm.
- Om ytterligare dosminskningar krävs vid dosen 200 mg ska ribociklib sättas ut.

Levertoxicitet - ökning av ASAT och/eller ALAT från värdena innan start av behandlingen, utan ökning av totalt bilirubin över 2 x övre normalvärde, se FASS.

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

Riktlinjer för dosminskning:

Startdos 600 mg/dag

Första dosminskningen 400 mg/dag, steg -1.

Andra dosminskningen 200 mg/dag, steg -2. Om ytterligare minskning till en dos under 200 mg/dag krävs ska behandlingen sättas ut permanent.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-Antiemetikaregim-1-dag->

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 Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Infektionsrisk Urinvägsinfektion vanligt.		
Hjärttoxicitet 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.	EKG	
Övrigt Hypokalcemi, hypokalemi och hypofosfatemi förekommer.	Elektrolyter	
Levertoxicitet 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.	Leverfunktion	
Gastrointestinal påverkan Nedsatt aptit, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, stomatit och magsmärtor vanliga.		
Hudtoxicitet Alopeci (hårfall), utslag och klåda vanligt.		
Andningsvägar Andfåddhet (dyspné) vanligt. Näsblod förekommer.		
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, itraconazol, 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 1.12

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 1.11

antiemtika

Version 1.10

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

Version 1.9

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

Version 1.8

Lagt till 600 i regimnamnet då en ny regim med annan dos är på väg in.

Version 1.7

Borttaget en rekommendation om EKG i kur 2 enl FASS.

Version 1.6

Ändrat filnamn- tagit bort ö, ersatt med o

Version 1.5

I enlighet med FASS. Ändrad text kring provtagningsrutiner under anvisningar för ordination samt hantering vid QT-förlängning > 500 msek, under dosjustering.

Version 1.4

Tagit bort risker med granatäpple i enlighet med spc.

Version 1.3

Dosreduktion rekommendation - Riktlinjer för dosminskning anges separat.

Version 1.2

Dosreduktion rekommendation - Hematologisk toxicitet, texten uppdaterad enl FASS.

Version 1.1

Ändrat text EKG med QTcF > 480 msek - Om QT < 481 msek återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Ändrad information i FASS 20181217.