Antitumoral regim - Lungcancer

Behandlingsavsikt: Kurativ
RegimID: NRB-4670

# Pembrolizumab-Karboplatin-Paklitaxel

Indikation: Icke-småcellig lungcancer C34
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

## Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräkningssätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Pembrolizumab | Intravenös infusion | 100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 2 mg/kg | kroppsvikt | 200 mg | |
| 2. Paklitaxel | Intravenös infusion | 1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 3 tim. | 200 mg/$m^2$ | kroppsyta | | |
| 3. Karboplatin | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 30 min. | 6 x (GFR+25) mg | njurfunktion (AUC Calvert) | | |

## Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Pembrolizumab Intravenös infusion 2 mg/kg | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Paklitaxel Intravenös infusion 200 mg/$m^2$ | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Karboplatin Intravenös infusion 6 x (GFR+25) mg | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Emetogenicitet:** Hög

**Behandlingsöversikt**
Ges i 4 kurer och därefter ges endast Pembrolizumab.

**Alternativ dosering för Pembrolizumab är 200 mg standarddos var 3:e vecka.**

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**
Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, clearance (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

**Villkor och kontroller för administration**
*Pembrolizumab ska administreras först!*

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

*Pembrolizumab:* Använd inbyggt eller monterat filter (0,2 -0,5 mikrometer porstorlek) vid infusion.

*Paklitaxel* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2. Blodtryck och puls före start.

Använd pvc-fritt inf aggregat med inbyggt eller monterat filter (0,2-0,22 mikrometer porstorlek) vid infusion.

**Anvisningar för ordination**
*Pembrolizumab*

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

*Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent.* Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se FASS.

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

För behandlingsstart neutrofila >1,5, TPK >100 och LPK >2,0.

*Karboplatin*: Dosering av totaldos enligt Calverts formel: AUC x (GFR+25). Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m2) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på https://egfr.se/ För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

Paklitaxel - Premedicinering med kortison och antihistaminer, t.ex. peroral behandling med Betametason 8 mg och Desloratadin 10 mg som ges 1-2 timmar före behandlingsstart. Om tidigare reaktion överväg premedicinering med kortison och antihistamin med start dagen före behandling alternativt avsluta behandlingen.

Kontroll av perifer neuropati.

**Dosjustering rekommendation**
*Pembrolizumab*

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

*Hematologisk toxicitet*

NADIR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för Karboplatin och Paklitaxel.

Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.

**Övrig information**
*Pembrolizumab*

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

# Biverkningar

## Pembrolizumab

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Övrigt** | | |
| Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. | | |
| Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Pembrolizumab (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Blodtryck<br>Puls | Akutberedskap |
| Infusionsrelaterad reaktion förekommer. | | |
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4. | | |
| **Andningsvägar** | | Kortikosteroid |
| Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| **Gastrointestinal påverkan** | | Kortikosteroid |
| Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| **Levertoxicitet** | Leverfunktion | Kortikosteroid |
| Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| **Njurtoxicitet** | Njurfunktion | Kortikosteroid |
| Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS. | | |
| **Endokrinologi** | Elektrolyter<br>Tyroidea | Kortikosteroid |
| Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit. | | |
| **Hudtoxicitet** | Biverkningskontroll | |
| Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer.<br><br>Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling. | | |
| **CNS påverkan** | Biverkningskontroll | |
| Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.<br><br>Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom. | | |
| **Smärta** | | |
| Ledsmärta och muskelsmärta vanligt. | | |
| **Perifera ödem** | | |
| Perifera ödem vanligt. | | |
| **Övrigt** | | |
| Trötthet / fatigue vanligt. Feber. | | |
| **Hjärttoxicitet** | EKG | |
| Myokardit fallrapporter. | | |
| **Extravasering** | | |
| **Grön** | | |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). | | |

## Paklitaxel

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Blodtryck<br>Puls | Akutberedskap<br>Kortikosteroid<br>Antihistamin<br>H2 antagonist |
| Premedicinering. Enligt FASS: Kortikosteroid, Antihistamin och H2-antagonist (Histamin-2-receptorantagonist). H2-antagonist har dock tagits bort i regiminstruktionerna, i studier har avsaknad av H2-antagonist ej visat sämre effekt. | | |
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **Hudtoxicitet** | | |
| Alopeci mycket vanligt. Nagel och hudförändringar förekommer. | | |
| **Gastrointestinal påverkan** | | |
| Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Stomatit vanligt. | | |
| **Neuropati** | Biverkningskontroll | |
| Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Paklitaxel (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hjärttoxicitet** | EKG | |
| Bradykardi förekommer. Myokardinfarkt och takykardi finns rapporterat. Hjärtsvikt sällsynt. | | |
| **Levertoxicitet** | Leverfunktion | |
| Måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan medföra ökad risk för biverkningar, framför allt myelosuppression. | | |
| **Övrigt** | | |
| Ledvärk och muskelsmärta mycket vanligt. | | |
| **Extravasering** | | Kyla |
| **Gul** | | Hyaluronidas |

Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument.

Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.

Traditionellt har kyla varit den specifika åtgärden vid extravasering av taxaner. Det finns nu uppgifter om att värme skulle kunna vara lika bra, med en teoribildning kring att taxaner är icke-DNA bindande (non-DNA binding agents) och därmed liknar vinkaalkaloider. Uppgifterna är dock vaga. Tills bättre fakta kring detta finns föreslås instruktionen för specifik behandling med kyla.

**Interaktionsbenägen substans**

Paklitaxel metaboliseras delvis via CYP2C8 och CYP3A4.

Avsaknad av läkemedelsinteraktionsstudie.

Samtidig administrering av hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel skall medföra försiktighet då risk eventuellt finns för ökad toxicitet genom högre paklitaxel-exponering. (Exempel på hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir.)

Samtidig administrering av inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel rekommenderas inte då risk finns för minskad effekt av Paklitaxel till följd av minskad Paklitaxel exponering. (Exempel på inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin.)

Vid administrering i kombination med cisplatin skall Paklitaxel ges före Cisplatin för att undvika risk för ökad myelosuppression som ses om Paklitaxel ges efter Cisplatin, se FASS.

## Karboplatin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Blodtryck | Akutberedskap |
| | Puls | Antihistamin |
| | | Kortikosteroid |

Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.

Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.

Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.

| | | |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **Njurtoxicitet** | Njurfunktion | |
| Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider. | | |
| **Neuropati** | Biverkningskontroll | |
| Perifer neuropati förekommer, oftast mild vid konventionella doser. Symtom mestadels beskrivet som parestesi och minskade djupa senreflexer. Ökad risk hos patienter >65 år och hos dem som tidigare behandlats med Cisplatin. | | |
| **Hög emetogenicitet** | | |
| Vid AUC 4 eller mer. | | |
| **Extravasering** | | |
| **Gul** | | |
| Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). | | |

Fortsättning på nästa sida

### Karboplatin (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Interaktionsbenägen substans** | | |
| Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. | | |
| Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom. | | |
| Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej. | | |
| Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramper eller ökad risk för toxicitet. | | |
| Samtidig administrering av diuretika inklusive loopdiuretika och andra nefrotoxiska eller ototoxiska substanser vid Karboplatinbehandling ska ske med försiktighet, risk för ökad eller förvärrad toxicitet, se FASS. | | |

### Biverkningar för regimen

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Håravfall** | | |

# Referenser

**Kalkylator för beräkning av eGFR**
https://egfr.se/

https://egfr.se/

# Versionsförändringar

**Version 1.7**
Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Provtagning: ASAT bytt mot ALAT.

**Version 1.6**
Uppdaterat under anvisning för ordination om Karboplatin samt uppdaterat referens och länk.

**Version 1.5**
Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad

**Version 1.4**
Ändrade premedicinering pga avregistrerad Ranitidin.

**Version 1.3**
Uppdaterat premedicinering Paklitaxel och filterinformation vid administration.

**Version 1.2**
lagt till patientinfo

**Version 1.1**
Ändrat till: För behandlingsstart neutrofila >1,5, TPK >100 och LPK >2,0.