Antitumoral regim - Malignt melanom

Behandlingsavsikt: Palliativ
RegimID: NRB-7333

Ipilimumab-Nivolumab 1 + 3 mg/kg

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	3 mg/kg	kroppsvikt		
2. Ipilimumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 mg/kg	kroppsvikt		

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. Nivolumab Intravenös infusion 3 mg/kg	x1																					
2. Ipilimumab Intravenös infusion 1 mg/kg	x1																					

Emetogenicitet: Minimal

Behandlingsöversikt

Fyra kurer ges med kombinationen Ipililumumab-Nivolumab. Därefter ges Nivolumab i monoterapi:

Tre veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas Nivolumab varannan vecka (3 mg/kg).

Alternativt sex veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas Nivolumab var fjärde vecka (6 mg/kg)

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol

Hjärta: EKG, troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

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.

Nivolumab ska ges först följt av Ipilimumab. Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

Nivolumab - Aggregat och in-line filter (0,2 - 1,2 mikrometer) med låg proteinbindningsgrad används.

Ipilimumab - Aggregat och in-line filter (0,2 - 1,2 mikrometer) med låg proteinbindningsgrad används.

Anvisningar för ordination

De 4 första behandlingarna ska dessa prover tas var 3:e vecka:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Kalcium, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Endokrin: Kortisol

Troponin (TnT el TnI)

NT-proBNP

Kontroller hjärta:

Troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP.

Kontroll var 3:e vecka under de första 12 veckorna, dvs när kombinationen med Ipilimumab och Nivolumab ges.

Vid NT-proBNP $>$ 500 ng/l från baslinjevärde bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning.

Om värdena stiger, men ligger under de ovanstående, bör kontroller ske oftare.

EKG upprepas om kliniskt indicerat.

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.

Dosjustering rekommendation

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS.

Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Efter behandlingens avslutande rekommenderas provtagning (baslinjeprover) 1gg/månad under

6 månader.

Biverkningar

Nivolumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Neutropeni.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar 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.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan 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.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid

Fortsättning på nästa sida

Nivolumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid

Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer.

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.

Endokrinologi	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid

Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.

Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid

Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.

CNS påverkan
Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.

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	Kortikosteroid

Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

Ögonpåverkan
Uveit och dimsyn finns rapporterat.

Extravasering
Grön
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Ipilimumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		

Anemi förekommer.

Gastrointestinal påverkan	Monitorering	Hydrering Loperamid

Diarré, kräkningar och illamående vanligt. Immunmodulerad enterokolit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Vid svår diarré eller kolit skall Ipilimumab utsättas permanent. Kortikosteroidbehov. Se FASS.

Hudtoxicitet		Antihistamin Kortikosteroid

Immunrelaterade biverkningar, kan bli uttalade. Klåda och utslag vanligt. Enstaka fallrapporter med svåra ovanliga hudbiverkningar. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Vid lindriga besvär topikal kortikosteroid, vid svårare besvär oral kortikosteroid. Uppehåll eller permanent utsättning av Ipilimumab, se FASS.

Immunologisk reaktion	Monitorering	Kortikosteroid

Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, eventuellt med immunsuppressiv behandling, kan behövas vid svåra immunrelaterade biverkningar.

Levertoxicitet	Leverfunktion

Immunrelaterade biverkningar. Förhöjningar levertransaminaser vanliga, leversvikt sällsynt. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Följ levertransaminaser och bilirubin, eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.

Neuropati	Monitorering

Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.

Endokrinologi	Tyroidea

Kan ge inflammation i organ i det endokrina systemet. Exempelvis binjureinsufficiens, hypofysit och hypotyreos.

Övrigt
Trötthet vanligt, kan bli uttalad. Frossa, smärta, influensa-liknande symtom förekommer.

Fortsättning på nästa sida

Ipilimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet Arytmi, förmaksflimmer förekommer.	EKG	
Myokardit har rapporterats vid kombination av ipilimumab och nivolumab. Uppehåll med behandling med ipilimumab och eventuell kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Ögonpåverkan Uveit och dimsyn förekommer.		
Serös näthinneavlossning har rapporterats, både vid monoterapi och kombination med nivolumab.		
Temporär synförlust har rapporterats vid ipilimumab relaterad okulär inflammation, både vid monoterapi och kombination med nivolumab.		
Extravasering **Grön** Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Referenser

Infusionstid Ipilimumab 30 min har använts i Checkmate 209511 (BMS-936558).

Versionsförändringar

Version 2.7
Förtydligat behandlingsöversikten. Provtagning: ändrat ASAT till ALAT

Version 2.6
Förtydligat att baslinjeprovera ska tas 1 gång per månad under 6 månader efter avslutad behandling.

Version 2.5
Lagt till kommentar administrationschema.

Version 2.4
Ändrat emetogenicitet till Minimal

Version 2.3
Om NT-proBNP $>$ 500 ng/l från baslinjevärde bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning. Lagt till "från baslinjevärde". Tagit bort CK MB som prov.

Version 2.2
Tagit bort CK-MB som är inaktuellt prov. Justerat gräns NT-ProBNP.

Version 2.1
Lagt till patientinformation.

Version 2.0
Infusionstiden för Ipilimumab har ändrats till 30 min.