

## Antitumoral regim - Huvud- och halscancer

RegimID: NRB-7091

**Pembrolizumab-Karboplatin-Fluorouracil**

Diagnoskod: C00-C14

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

| Substans                                   | Admini-<br>strering    | Spädning                                    | Infusions-<br>tid | Grunddos/<br>admtillfälle | Beräk-<br>ningssätt              | Maxdos/<br>admtillfälle | Max ack.<br>dos |
|--|------------------------|---|-------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Pembrolizumab                           | Intravenös<br>infusion | 100 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 2 mg/kg                   | kroppsvikt                       | 200 mg                  |                 |
| 2. Karboplatin                             | Intravenös<br>infusion | 250 ml Glukos 50<br>mg/ml infusion          | 30 min.           | 5 x (GFR+25)<br>mg        | njurfunktion<br>(AUC<br>Calvert) |                         |                 |
| 3. Fluorouracil<br>Bärbar<br>infusionspump | Intravenös<br>infusion | Specialspädning                             | 4 dygn            | 4000 mg/m <sup>2</sup>    | kroppsyta                        |                         |                 |

## 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<br>22 |  |
|--|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Pembrolizumab<br>Intravenös infusion<br>2 mg/kg                                       | x1 |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 2. Karboplatin<br>Intravenös infusion<br>5 x (GFR+25) mg                                 | x1 |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 3. Fluorouracil Bärbar<br>infusionspump<br>Intravenös infusion<br>4000 mg/m <sup>2</sup> | →  | → | → | → | * |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |

\* Pumpen kopplas bort.

**Emetogenicitet:** Hög**Behandlingsöversikt**

Ges i 6 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, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

Test av DPD-aktivitet rekommenderas för att undvika allvarliga biverkningar av *Fluorouracil*.

## Villkor och kontroller för administration

*Pembrolizumab ska administreras först!*

*Pembrolizumab*

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.

Använd inbyggt eller monterat filter med (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

## Anvisningar för ordination

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

*Pembrolizumab:*

Kontrollerna ovan 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.

*Karboplatin:* Dosering av totaldos enligt Calverts formel:  $AUC \times (GFR+25)$ . Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på <https://egfr.se/> För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

## Dosjustering rekommendation

*Pembrolizumab:*

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

*Hematologisk toxicitet:*

Neutrofila 1-1,5, TPK 75-100; Eventuell uppskjutning av behandling baserat på patientens status

Neutrofila 0,5-1, TPK 50-75; Skjut upp behandling

Neutrofla < 0,5, TPK < 50; Skjut upp behandling och återuppta med 75% av dos Karboplatin och Fluorouracil

## Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/>

## Övrig information

*Pembrolizumab*

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Fluorouracil - dygnsdos 1000 mg/m<sup>2</sup>. Bärbar infusionspump avsedd för användning under 4 dygn (ca 2 ml/h) används, t.ex Baxter Infusor eller Homepump.

## Biverkningar

### Pembrolizumab Observandum

### Kontroll

### Stödande behandling

#### Övrigt

Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.

Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.

#### Akut infusionsreaktion/anafylaxi

Blodtryck  
Puls

Akutberedskap

Infusionsrelaterad reaktion förekommer.

Fortsättning på nästa sida

**Pembrolizumab (Fortsättning)**

| Observandum  | Kontroll                 | Stödjande behandling     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.   | Blodvärden               | Enligt lokala riktlinjer |
| <b>Andningsvägar</b><br>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.  |                          | Kortikosteroid           |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>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.  |                          | Kortikosteroid           |
| <b>Levertoxicitet</b><br>Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.  | Leverfunktion            | Kortikosteroid           |
| <b>Njurtoxicitet</b><br>Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.   | Njurfunktion             | Kortikosteroid           |
| <b>Endokrinologi</b><br>Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.   | Elektrolyter<br>Tyroidea | Kortikosteroid           |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>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. | Biverkningskontroll      |                          |
| <b>CNS påverkan</b><br>Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.<br><br>Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.  | Biverkningskontroll      |                          |
| <b>Smärta</b><br>Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.   |                          |                          |
| <b>Perifera ödem</b><br>Perifera ödem vanligt.   |                          |                          |
| <b>Övrigt</b><br>Trötthet / fatigue vanligt. Feber.  |                          |                          |
| <b>Hjärttoxicitet</b><br>Myokardit fallrapporter.  | EKG                      |                          |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).   |                          |                          |

**Karboplatin**

| Observandum  | Kontroll            | Stödjande behandling                            |
|--|---------------------|---|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>  | Blodtryck<br>Puls   | Akutberedskap<br>Antihistamin<br>Kortikosteroid |
| Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.<br><br>Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Vid gynekologisk cancerbehandling överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.<br><br>Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider. |                     |   |
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.  | Blodvärden          | Enligt lokala riktlinjer                        |
| <b>Njurtoxicitet</b><br>Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.   | Njurfunktion        |   |
| <b>Neuropati</b><br>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.   | Biverkningskontroll |   |

Fortsättning på nästa sida

**Karboplatin (Fortsättning)**

| Observandum  | Kontroll | Stödjande behandling |
|--|----------|----------------------|
| <b>Hög emetogenicitet</b><br>Vid AUC 4 eller mer.  |          | Antiemetika          |
| <b>Extravasering</b>   |          |                      |
| <b>Gul</b><br>Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).   |          |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b><br>Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning.<br>Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom.<br>Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej.<br>Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramper eller ökad risk för toxicitet.<br>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. |          |                      |

**Fluorouracil Bärbar infusionspump**

| Observandum  | Kontroll   | Stödjande behandling     |
|--|------------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.  | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Diarré vanligt.  |            |                          |
| <b>Slemhinnetoxicitet</b><br>Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.  |            |                          |
| <b>Hjärttoxicitet</b><br>EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.  | EKG        |                          |
| <b>Övrigt</b><br>DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemiddelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling.<br>Då test inte hittar alla med nedsatt DPD aktivitet ska DPD brist misstänkas oavsett testresultat vid allvarlig toxicitet (slemhinnetoxicitet, hematologisk toxicitet och/eller neurotoxicitet) eller vid anamnes på svår toxicitet på tidigare fluoropyrimidin behandling. Överväg avbrytande av behandling eller kraftigt reducerad dos. |            |                          |
| <b>Extravasering</b><br><b>Gul</b><br>Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).<br>Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.<br>Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.   |            | Kyla                     |

**Biverkningar för regimen**

| Observandum      | Kontroll | Stödjande behandling |
|------------------|----------|----------------------|
| <b>Häravfall</b> |          |                      |

**Referenser**

**Pembrolizumab alone or with chemotherapy.. Keynote 048**

Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study

Prof Barbara Burtness, MD

Prof Kevin J Harrington, PhD

Prof Richard Greil, MD

Denis Soulières, MD

Prof Makoto Tahara, MD

Gilberto de Castro Jr, MD

et al.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32591-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32591-7/fulltext)

**Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil**

Schultz A et al. Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil. Läkartidningen 2021;118:21032.

<https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/vardutveckling/2021/08/fordelaktigt-med-genetisk-analys-fore-behandling-med-5-fluorouracil/>

**Kalkylator för beräkning av eGFR**

<https://egfr.se/>

<https://egfr.se/>

**Versionsförändringar****Version 1.10**

stavfel

**Version 1.9**

ny patientinfo

**Version 1.8**

ny antieemtikalänk

**Version 1.7**

antiemetika

**Version 1.6**

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

**Version 1.5**

Spädningsvätska för Karboplatin ändrad till 250 ml glukos för likriktning över diagnoser.

**Version 1.4**

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

**Version 1.3**

Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test DPD-aktivitet. Lagt till referens

**Version 1.2**

Patientinfo tillagd

**Version 1.1**

Administrationsschemat- volym spoldropp ändrad

**Version 1.0**

Regimen fastställdes