

Antitumoral regim - Huvud- och halscancer

RegimID: NRB-13834

Tislelizumab-Cisplatin-Gemcitabin

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tislelizumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	200 mg	standarddos		
2. Gemcitabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1000 mg/m ²	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	80 mg/m ²	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 22	
1. Tislelizumab Intravenös infusion 200 mg	x1																						
2. Gemcitabin Intravenös infusion 1000 mg/m ²	x1							x1															
3. Cisplatin Intravenös infusion 80 mg/m ²	x1																						

Emetogenicitet: Hög**Behandlingsöversikt**

Efter 4-6 cykler av denna regim rekommenderas övergång till underhållsbehandling med regim tislelizumab singel 200mg var tredje vecka, enligt registrerings-studien, se referens.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin och njurclearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Hörselkontroll enligt lokal rutin (cisplatin).

Villkor och kontroller för administration

Cisplatin - Vikt eller diureskontroll.

Tislelizumab - Den första infusionen ska administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -0,22 mikrometer, polyetersulfonmembran)

Ökad beredskap för IRR inklusive anafylaktisk reaktion. Se <https://fass.se/health/product/20220304000085/fass-text> och RCC stöddokument för infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Vid IRR grad 1 - halvera infusionshastigheten tislelizumab.

Vid IRR grad 2 - pausa tislelizumabinfusionen. Återuppta infusion med halverad infusionshastighet om reaktionen gått tillbaka helt eller minskat till grad 1.

Vid IRR grad 3 eller 4 - sätt ut tislelizumab permanent.

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

Anvisningar för ordination

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Ovanstående prover ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling (kontroll biverkningar tislelizumab).

Villkor för cytostatikabehandling (dag 1 och dag 8): neutrofila $>1,5$ och TPK >100 . Se dosjustering rekommendation.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR > 60 .

Cisplatin - under behandlingsdygnet ges minst 4 liter vätska. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Tislelizumab - Vid eventuell infusionsreaktion, IRR, överväg premedicinering med Paracetamol och Desloratadin inför efterföljande behandlingar.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se FASS och RCC stöddokument checkpointhämmare - biverkningar .

Dosjustering rekommendation

Dag 1: Vid neutrofila $\leq 1,5$ eller TPK ≤ 100 - skjut upp start av kur och överväg dosreduktion av cytostatika.

Dag 8: Vid neutrofila $\leq 1,5$ eller TPK ≤ 100 - avstå gemcitabin dag 8 och överväg dosreduktion av cytostatika vid start av nästa kur.

Cisplatin - Vid perifer neuropati (PN) \geq Grad 2, överväg byte till Karboplatin (AUC 5) alternativt ge 50% av cisplatindos, efter återgång till PN grad ≤ 1 .

Tislelizumab - Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, då också behandling med steroider ska övervägas.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1:

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

8: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-2a-1-dag.-ondansetron-olanzapin>

alternativt <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-2b-1d/>

Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Tislelizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.	Biverkningskontroll	
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Infusionsreaktioner har rapporterats inklusive fall av anafylaxi.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar Hosta vanligt. Pneumoni förekommer. Andnöd förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan Illamående, diarré vanligt. Stomatit förekommer. Immunrelaterad pankreatit och kolit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Immunrelaterad hepatit finns rapporterat, inklusiva dödsfall, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar (allvarliga kutana biverkningar SCAR) har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) erytema multiforme. Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopatier, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Hypotyreos vanligt, hypertyreos förekommer. Tyreoidit finns rapporterat. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit. Hyponatremi och hypokalemi förekommer.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Hjärttoxicitet Immunrelaterad myokardit och perikardit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	EKG Hjärtfunktion	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Förhöjt kreatinin förekommer. Immunrelaterad nefrit finns rapporterat sällsynt, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
CNS påverkan Immunrelaterad Guillain-Barrés syndrom finns rapporterat sällsynt. Vid kombination med kemoterapi finns även encefalit och Myastenia Gravis rapporterat sällsynt.	Biverkningskontroll	
Ögonpåverkan Uveit finns rapporterat.	Biverkningskontroll	
Övrigt Led och muskelsmärta förekommer. Myosit och rabdomyolys finns rapporterat. Trötthet vanligt.		
Extravasering Grön Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Gemcitabin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE strålbehandling Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet.		
Andningsvägar Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.	Monitorering	

Fortsättning på nästa sida

Gemcitabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Extravasering		
Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämrans under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Extravasering		
Gul (Låg koncentration) Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Extravasering		
Röd (Hög koncentration) Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat. Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Referenser**Yang Y. et al. Cancer Cell 2023. RATIONALE-309 trial, nasopharyngeal cancer.**

Yunpeng Yang, Jianji Pan, Hui Wang et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer Cell, Volume 41, Issue 6, 2023 ; p1061-1072,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153561082300140X#bib9>

Versionsförändringar**Version 1.3**

stavfel

Version 1.2

patientinformation tillagd

Version 1.1

ny antiemetikalänk

Version 1.0

Regimen fastställdes.