

Antitumoral regim - Livmoderkroppscancer

RegimID: NRB-9619

Dostarlimab-Karboplatin-Paklitaxel

Diagnoskod: C54

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Dostarlimab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	500 mg	standarddos		
2. Paklitaxel	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	175 mg/m ²	kroppsyta		
3. Karboplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	30 min.	5 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. Dostarlimab Intravenös infusion 500 mg	x1																					
2. Paklitaxel Intravenös infusion 175 mg/m ²	x1																					
3. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Ges under 6 kurer och därefter vidare med Dostarlimab var 6:e vecka. Tre veckors uppehåll efter kur 6.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Primärt avancerad eller recidiverande endometriecancer.

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Njurclearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

Leverstatus: albumin, ALP, ASAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Dostarlimab: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Vid reaktion gör uppehåll med infusionen. Om reaktion avtar inom 1 timme återuppta infusion med halverad hastighet. Vid grad 3-4 reaktion, avbryt behandling permanent.

Använd ett infusionsset med inbyggt eller monterat filter av polyetersulfon (PES), porstorlek 0,2 -0,22 mikrometer.

Sjuksköterskekontakt efter behandling enligt individuell bedömning för kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system. Se stöddokument

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/#>

Paklitaxel - Ökad beredskap för överkänslighetsreaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2. Puls och blodtryck före start.

Vid administrering ska pvc-fritt inf aggregat med in-line filter med max porstorlek på 0,22 mikrom användas.

Karboplatin - Överkänslighetsreaktioner förekommer, särskilt om flera kurer givits, > 5 kurer.

Anvisningar för ordination

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

För behandlingsstart neutrofila > 1,5, TPK > 100.

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ASAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Kontroller som inför start ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling av Dostarlimab.

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 = korrigerat 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.

Dostarlimab: Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokument

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/#>

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Dosjustering rekommendation

Dostarlimab dosreduceras inte. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20200310000019#dosage>

Karboplatin-Paklitaxel:

Neutrofila 0,5-1,0 och / eller TPK 75-99 - ge 75 % av dosen av båda läkemedlen.

Neutrofila < 0,5 och / eller TPK < 50 - skjut upp behandlingen en vecka.

Antiemetika

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

Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim eller ingående i regimen på annat sätt) välj den högsta av de olika doserna.

Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Dostarlimab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att immunologiska biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Monitorering Blodtryck Puls	Akutberedskap
Infusionsrelaterade reaktioner förekommer. Eventuellt avbruten infusion, avvakta en timme och eventuell återupptag av infusion i lägre hastighet, se FASS.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	
Anemi vanligt, kan nå grad 3-4.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré, illamående och kräkningar vanliga. Kolit och pankreatit har rapporterats, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet	Blodvärden	
Förhöjda levervärden vanliga. Följ levervärden före och under behandlingen. Hepatit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll	
Interstiell lungsjukdom /pneumonit förekommer. kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Endokrinologi	Blodvärden	
Hypothyreos och hyperthyreos förekommer. Binjurebarksinsufficiens förekommer Thyroidit och hypofysit har rapporterats. Diabetes har rapporterats. De immunologiska biverkningarna kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Njurtoxicitet		
Nefrit har rapporterats. Det kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	
Klåda och utslag vanligt. Immunrelaterade hudutslag förekommer, de kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Ögonpåverkan		
Uveit har rapporterats, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Övrigt		
Immunrelaterad artralgi (ledvärk) förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Extravasering		
Grön		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Paklitaxel Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin 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 Bradykardi förekommer. Myokardinfarkt och takykardi finns rapporterat. Hjärtsvikt sällsynt.	EKG	
Levertoxicitet Måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan medföra ökad risk för biverkningar, framför allt myelosuppression.	Leverfunktion	
Övrigt Ledvärk och muskelsmärta mycket vanligt.		
Extravasering Gul		Kyla Hyaluronidas
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, klopido-rel, 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 Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer. 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. Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Njurtoxicitet Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.	Njurfunktion	
Neuropati 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	
Hög emetogenicitet Vid AUC 4 eller mer.		Antiemetika
Extravasering Gul		
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 1.4**

ny antieemtikalänk

Version 1.3

Vilkor för start: tagit bort text om dMMR och MSI-H.

Version 1.2

antemetika

Version 1.1

Patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes