

Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-4684

Atezolizumab-Bevacizumab-Karboplatin-Paklitaxel

Diagnoskod: C34

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Atezolizumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1200 mg	standarddos		
2. Bevacizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	15 mg/kg	kroppsvikt		
3. Paklitaxel	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	200 mg/m ²	kroppsyta		
4. 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. Atezolizumab Intravenös infusion 1200 mg	x1																						
2. Bevacizumab Intravenös infusion 15 mg/kg	x1																						
3. Paklitaxel Intravenös infusion 200 mg/m ²	x1																						
4. Karboplatin Intravenös infusion 6 x (GFR+25) mg	x1																						

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Ges i 4 eller 6 kurer och därefter ges Atezolizumab-Bevacizumab.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: ASAT, ALAT och bilirubin

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Atezolizumab - Den första dosen ges på 60 minuter. Om denna tolereras väl ges efterföljande infusioner på 30 minuter.

Bevacizumab - Första dosen ges som en intravenös infusion på 90 minuter. Om detta tolereras väl, ges den andra dosen på 60 minuter. Om detta tolereras väl, ges följande doser på 30 minuter. Akutberedskap för infusionsreaktion.

Inför varje behandling - Blodtryck och urinsticka (proteinuri).

Paklitaxel - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2.

Blodtryck och puls före start.

Anvisningar för ordination

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: ASAT, ALAT och bilirubin

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, Klemastin och Ranitidin ges.

För behandlingsstart neutrofila >1,5 och TPK >75.

Paklitaxel - Premedicinering med kortison, antihistaminer och H2- blockare t.ex. peroral behandling med Betametason 8 mg, Cetirizin 10 mg, Ranitidin 150 mg.

Kontroll av perifer neuropati.

Karboplatin - Calverts formel: $AUC \times (GFR+25)$, använd okorrigerat GFR-värde. Ger totaldos.

Cockcroft-Gault formel bör inte användas vid BMI på 25 eller högre. GFR värde över 125 ml/min bör inte användas.

Maxdos per administrationstillfälle är 900 mg.

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

Dosjustering rekommendation

Atezolizumab - Dosreduktion rekommenderas inte.

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.

Vid *Bevacizumab*-relaterade biverkningar grad 3-4 avslutas behandlingen.

Biverkningar

Atezolizumab 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.

Akutberedskap

Hematologisk toxicitet

Trombocytopeni förekommer.

Blodvärden

Andningsvägar

Andnöd och hosta vanligt. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssupphåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

Fortsättning på nästa sida

Atezolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning, diarré och minskad aptit vanligt. Kolit förekommer. Pankreatit finns rapporterat. Kolit och pankreatit kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandling, se FASS.	Biverkningskontroll	
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssupphåll eller utsättning och kortisonbehandling, se FASS.	Leverfunktion	
Njurtoxicitet Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbingar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.		
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. 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	
CNS påverkan Huvudvärk. Perifer neuropati. Rapporter finns om icke-infektös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
Smärta Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Övrigt Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet Myokardit fallrapporter.		
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Bevacizumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Akutberedskap för infusionsreaktion.	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Hematologisk toxicitet I kombination med kemoterapi listas leukopeni, neutropeni och trombocytopeni som vanligt. Osäkra data för monoterapi. Ökad risk för blödning, tumörförknippad blödning (framförallt skivepitelcancer lunga), hud och slemhinneblödning.		
Tromboembolism Kliniska prövningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).	Radiologi	
Hypertoni Hypertension vid kombination med kemoterapi vanligt, osäkrare hur frekvens är vid monoterapi. Behov av adekvat antihypertensiv behandling. Permanent utsättning Bevacizumab om okontrollerbar hypertoni trots behandling, eller vid hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.	Blodtryck	
Hjärttoxicitet Studier har visat på ökad förekomst hjärtsvikt vid användning av bevacizumab i kombination med kemoterapi. Tidigare behandling med antracykliner och/eller strålning mot thorax kan vara riskfaktorer, se FASS.		
Njurtoxicitet Proteinuri förekommer, kan nå grad 3-4. Ökad risk möjligt hos hypertensionspatienter. Kontroll av proteinuri med urinsticka rekommenderas innan start och under behandling. Permanent utsättning vid proteinuri av grad 4 (nefrotiskt syndrom).	Njurfunktion U-albumin	
Sämre sårhäkning Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.		

Fortsättning på nästa sida

Bevacizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan PRES (Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) enstaka fallrapporter finns. Symtomen kan vara kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbning, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Diagnos kräver bekräftande datortomografi/MR undersökning. Behandla symtom, sätt ut Bevacizumab.	Radiologi	
Gastrointestinal påverkan Förstoppning, diarré, buksmärtor, stomatit och rektal blödning anges som vanligt vid kombination med kemoterapi. Tarmperforationer finns rapporterade, ökad risk efter tidigare strålning mot området eller inflammatoriska processer i buken. Även fistelbildning finns rapporterat.	Biverkningskontroll	
Övrigt Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.		
Extravasering Grön Klassas som 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 Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Alopeci mycket vanligt. Nagel och hudförändringar förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Stomatit vanligt.		
Neuropati Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.	Biverkningskontroll	
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
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.

Fortsättning på nästa sida

Paklitaxel (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 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	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).		
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
Häravfall		