

## Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-9908

## Nivolumab-Karboplatin-Pemetrexed

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4,5 mg/kg	kroppsvikt	360 mg	
2. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	500 mg/m <sup>2</sup>	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. Nivolumab Intravenös infusion 4,5 mg/kg	x1																						
2. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
3. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																						

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Används till patienter med nedsatt tolerans för Cisplatin. Ges i 3 kurer före kirurgi.

Alternativ dosering för Nivolumab är 360 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

## Baslinjeprover:

Blodstatus: Hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter

Elstatus: Kreatinin, kalium, natrium, kalcium

Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfat, bilirubin, LD, albumin, (pancreas-)amylas

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

CRP

B-glukos

njurclearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

### Villkor och kontroller för administration

*Pemetrexed*: Kontrollera att patienten har tagit/ fått sin premedicinering.

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. (Nivolumab)

Ta blodtryck och puls.

Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

*Nivolumab* - Använd inbyggd eller monterat filter (0,2 - 1,2 mikrometer).

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

### Anvisningar för ordination

Baslinjeprover inför varje behandling.

För behandlingsstart neutrofila  $>1,5$ , TPK  $>100$  och LPK  $>2,0$ .

*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.

*Pemetrexed* - För att minska toxicitet ska behandling ske med:

Folsyra peroralt, dos 400-500 mikrog/dag, minst 5 dagar före start av Pemetrexed, under hela behandlingsperioden samt t o m 3 veckor efter sista behandlingen.

Vitamin B12 (hydroxokobalamin) inj. 1mg intramuskulärt eller subkutant. Första dos under veckan före första behandlingsdag Pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som Pemetrexed. Om vitamin B12 ges peroralt sedan tidigare av substitutionsskäl, kan peroral dos (cyanokobalamin) 1 mg dagligen fortsätta i stället för byte till injektionsform.

NSAID och salicylpreparat skall undvikas 2 dagar före t o m 2 dagar efter Pemetrexed.

*Betametason* mot hudtoxicitet:

dagen före behandling, behandlingsdagen samt dagen efter behandlingen ges Betapred 8 tabletter = 4 mg morgon och kväll, totalt 24 mg.

*Nivolumab* - Vid misstanke om endokrin toxicitet kontrolleras även: ACTH, kortisol (med fördel kl 8 på morgonen), FSH, LH, estradiol (kvinnor)

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover 1ggr/månaden under 6 månader.

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

### Dosjustering rekommendation

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

Hematologisk toxicitet

*Pemetrexed-Karboplatin*: NADIR-värde för leukocyter  $< 2,0$  och/eller neutrofila  $< 1,0$  - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen.

*Pemetrexed*:

Om grad 3-4 toxicitet exempelvis mukosit, vårdkrävande diarré mm dosreduceras fortsättningsvis till 75%.

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

### 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

Nivolumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b>		
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Neutropeni.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Andningsvägar</b>	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärter och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion	Kortikosteroid
Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Hudtoxicitet</b>	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.		
<b>Endokrinologi</b>	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesiemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	Kortikosteroid
Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>CNS påverkan</b>		
Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
<b>Smärta</b>		
Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
<b>Perifera ödem</b>		
Perifera ödem vanligt.		
<b>Övrigt</b>		
Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	Kortikosteroid
Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Ögonpåverkan</b>		
Uveit och dimsyn finns rapporterat.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Pemetrexed Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE NSAID</b>		
NSAID och salicylsyra preparat i höga doser skall undvikas 2 dagar före t.o.m. 2 dagar efter behandlingsdag med pemetrexed p.g.a. risk för ökade biverkningar hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens.		

Fortsättning på nästa sida

**Pemetrexed (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Folsyra Vitamin B12
Folsyra och Kobalamin (Vitamin B12) skall ges som skydd.		
Folsyra 350-1000 mikrogram peroralt dagligen, minst 5 doser veckan före första behandlingsdag pemetrexed och minst tom 21 dagar (3 v) efter sista behandlingsdag pemetrexed.		
Kobalamin (hydroxkobalamin) 1000 mikrogram intramuskulärt. Första dos under veckan före första behandlingsdag pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som pemetrexed. Om kobalamin ges peroralt sedan tidigare av substitutionsskäl, kan peroral dos (cyanokobalamin) 1 mg dagligen fortsätta istället för byte till intramuskulär dos.		
Vid hematologisk toxicitet trots skydd: Följ dosjusteringsrekommendation och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hudtoxicitet</b>	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.		
<b>Njurtoxicitet</b>		
Data otillräckliga för användning vid kreatininclearance under 45 ml/min, se FASS.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Karboplatin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	
Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.		
<b>Neuropati</b>	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.		
<b>Hög emetogenicitet</b>		
Vid AUC 4 eller mer.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Gul</b>		
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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.		

**Referenser****Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare**

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-med-checkpointhammare.pdf>

## Versionsförändringar

**Version 1.7**

ny antiemetikalänk

**Version 1.6**

patientinfo med immunterapiblock tillagd

**Version 1.5**

rättat misstag

**Version 1.4**

Justering text inj. B12, s.c. alternativ

**Version 1.3**

antiemetika

**Version 1.2**

Ändring i anvisningar för ordination avs. vitamin B12 vid pemetrexed.

**Version 1.1**

patientinfo

**Version 1.0**

Regimen fastställdes