Antitumoral regim - Lungcancer RegimID: NRB-15012

Tislelizumab-Karboplatin-Pemetrexed

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tislelizumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	200 mg	standarddos		
2. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	500 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. Tislelizumab Intravenös infusion 200 mg	x1																					
2. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m^2	x1																					
3. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
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 fosfatas, bilirubin, LD, albumin, (pancreas-)amylas

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

CRP

B-glukos

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

Villkor och kontroller för administration
Infusionshastighet tislelizumab: Den första infusionen (200 mg) administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Tislelizumab administreras före kemoterapi.

Pemetrexed - Kontrollera att patienten har tagit/ fått sin premedicinering.

Tislelizumab - Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -1,2 mikrometer, polyetersulfonmembran).

Ökad beredskap för IRR inklusive anafylaktisk reaktion. Ta blodtryck och puls.
Sehttps://fass.se/health/product/20220304000085/fass-text:

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
Baslinjeprover inför varje behandling (se villkor för start av regimen).

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

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover 1ggr/månaden under 6 månader (uppföljning biverkningar tislelizumab).

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

Karboplatin: Dosering av totaldos enligt Calverts formel: AUC x (GFR+25). Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m2) 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* (hydroxykobalamin) 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.
- *Betametason* mot hudtoxicitet: dagen före behandling, behandlingsdagen samt dagen efter behandlingen ges Betapred 8 tabletter = 4 mg morgon och kväll, totalt 24 mg.

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

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 biverkningar vid checkpointhämmare (se referens).

Dosjustering rekommendation
Tislelizumab: Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS och RCC stöddokument biverkningar vid checkpointhämmare.

Hematologisk toxicitet

Pemetrexed-Karboplatin: Vid 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

Tislelizumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt	Biverkningskontroll	
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.		
Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Infusionsreaktioner har rapporterats inklusive fall av anafylaxi.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Hosta vanligt. Pneumoni förekommer. Andnöd förekommer.		
Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Illamående, diarré vanligt. Stomatit förekommer. Immunrelaterad pankreatit och kolit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	Kortikosteroid
Förhöjda levervärden vanligt.		
Immunrelaterad hepatit finns rapporterat, inklusiva dödsfall, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
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.		
Endokrinologi	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
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.		

Fortsättning på nästa sida

Tislelizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet	EKG Hjärtfunktion	Kortikosteroid

Immunrelaterad myokardit och perikardit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid

Förhöjt kreatinin förekommer. Immunrealterad nefrit finns raporterat sällsynt, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

CNS påverkan	Biverkningskontroll

Immunrelaterad Guilliain-Barrés syndrom finns rapporterat sällsynt. Vid kombination med kemoterapi finns även encefalit och Myastenia Gravis rapporterat sällsynt.

Ögonpåverkan	Biverkningskontroll

Uveit finns rapporterat.

Övrigt

Led och muskelsmärta förekommer. Myosit och rabdomyolys finns rapporterat.

Trötthet vanligt.

Extravasering

Grön

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Pemetrexed

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE NSAID		

NSAID och salicylsyrapreparat 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.

Hematologisk toxicitet	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 (hydroxykobalamin) 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.

Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid

Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.

Njurtoxicitet

Data otillräckliga för användning vid kreatininclearence under 45 ml/min, se FASS.

Extravasering

Grön

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

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.

Fortsättning på nästa sida

Karboplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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		Antiemetika
Vid AUC 4 eller mer.		
Extravasering		
Gul		
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.		

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 1.2
patientinformation tillagd

Version 1.1
ny antiemetikalänk

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Lungcancer