Antitumoral regim - Malignt melanom RegimID: NRB-5121

Binimetinib-Enkorafenib

Diagnoskod: C44
Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Binimetinib	Peroral tablett			45 mg	standarddos		
2. Enkorafenib	Peroral kapsel			450 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Binimetinib Peroral tablett 45 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2
2. Enkorafenib Peroral kapsel 450 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Binimetinib Peroral tablett 45 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	
2. Enkorafenib Peroral kapsel 450 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Kontinuerlig behandling.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Tumörer med BRAF V600E- och V600K-mutation.

Kontroll av blodstatus inklusive neutrofila, lever- och elektrolytstatus och kreatinin.

Kontroll av ögonbesvär, eventuellt ögonundersökning.

Binimitinib - Kontroll av vänsterkammarfunktion. Blodtryck.

Enkorafenib - Kontroll av EKG.

Villkor och kontroller för administration
Dosen tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag, Binimetinib tas morgon och kväll, Enkorafenib tas vid ett tillfälle.

Om en dos missats ska den endast tas om det är mer än 6 timmar (Binimetinib) respektive 12 timmar (Enkorafenib) kvar till nästa planerade dos.

Enkorafenib - Samtidigt intag av grapefruktjuice ska undvikas.

Vid sväljsvårigheter kan tabletterna/ kapslarna lösas upp eller tömmas. Se basfakta för hantering.

Binimetinib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Enkorafenib Peroral kapsel
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Anvisningar för ordination
Varje månad kontrolleras:

Blodstatus: Hb, LPK, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Mg, kreatinin

Leverstatus: ALP, ASAT, bilirubin, LD

CRP, Troponin. Blodtryck. Kontroll av hud- och ögonbesvär.

En månad efter insättning, därefter med ca 3-månaders intervall eller oftare om kliniskt indicerat kontrolleras:Binimitinib - Vänsterkammarfuntion.

Enkorafenib - Kontroll av EKG.

Interaktionsbenägna substanser där flera läkemedelsgrupper berörs, se FASS.

Dosjustering rekommendation
Rekommenderade dosjusteringar, se FASS.

Första dossänkning Enkorafenib: till 300 mg en gång dagligen

Andra dossänkning Enkorafenib: till 200 mg en gång dagligen

Dossänkning Binimetinib: till 30 mg, 2 gånger dagligen.

Om Binmetinib avbryts tillfälligt ska Enkorafenibdosen sänkas till 300 mg en gång dagligen då inget Binimetinib ges.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/

Övrig information
Patienten ska få tydlig information om biverkningar och vikten av att höra av sig för eventuell dosreduktion.

Biverkningar

Binimetinib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi vanligt, oftast grad 1-2, men kan nå grad 3-4. Blödning vanligt, (exempel hematuri, rektalblödning eller gastrointestinal blödning) oftast grad 1-2, men kan nå grad 3-4. Om grad 3 och mer skall behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning ske, se FASS		
Tromboembolism Tromboembolism (så som djup ventrombos, tromboflebit och lungemboli) förekommer. Eventuellt behov av dosreduktion, behandlingsuppehåll eller utsättning, se FASS.		
Ögonpåverkan Synnedsättning vanligt (som dimsyn och försämrad synskärpa), beskriven som oftast reversibel. Retinala problem rapporterade som vanliga, men uppdelade på flera sorter så som retinal pigment epitel dystrofi, näthinneavlossning, makulaödem och subretinal vätska. Uveit förekommer. Retinal vens ocklusion finns rapporterat enstaka fall. Kontroll av ögonsymtom skall göras under behandling med Binimetinib. Ögonsymtom kan uppstå sent efter behandlingsstart.		
Hjärttoxicitet Minskad vänsterkammarfunktion (VK-funktion) förekommer. Kan uppstå sent efter behandlingsstart. Kontroll av VK-funktion före behandlingsstart och under behandling. Eventuellt behov av dosreduktion, tillfälligt uppehåll eller utsättning, se FASS.		
Hypertoni Hypertoni vanligt (nydebuterad eller förvärrad befintlig hypertoni). Blodtrycket ska kontrolleras före behandlingsstart och under behandling med Binimetinib. Antihypertensiv behandling startas enligt standard rekommendationer. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

Binimetinib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Gastrointestinal påverkan
Diarré, illamående, kräkning och buksmärtor mycket vanligt, oftast grad 1- 2, kan dock nå grad 3-4. Förstoppning också vanligt, oftast grad 1-2. Kolit och pankreatit har rapporterats.

Levertoxicitet
Förhöjningar av levervärden (ALAT, ASAT) vanligt, kan nå grad 3-4. Levervärden ska kontrolleras före behandlingsstart och under behandling med Binimetinib. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS

Hudtoxicitet
Utslag, torr hud och klåda vanligt. Alopeci (håravfall) förekommer. PPE (hand och fotsyndrom) förekommer. Acneiform dermatit har rapporterats vid kombinationsbehandling med Enkorafenib. Ljuskänslighet förekommer. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Övrigt
Muskelvärk, ledvärk och ryggvärk vanligt. Förhöjning av CK (kreatininkinas) förekommer och rabdomyolys finns rapporterat. Kontroll av CK före behandlingsstart och under behandling med Binimetinib. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Övrigt
Trötthet / fatigue mycket vanligt. Huvudvärk, yrsel och feber vanligt.

CNS påverkan
Perifer neuropati vanligt. Facialispares (halvsidig ansiktsförlamning) har rapporterats vid kombinationsbehandling med Enkorafenib.

Andningsvägar
Interstitiell lungsjukdom finns rapporterat enstaka fall. Utred vid misstanke (nytillkomna eller förvärrade besvär med hosta, dyspné, hypoxi och lunginfiltrat). Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Njurtoxicitet
Förhöjning av kreatinin vanligt vid kombinationsbehandling med Enkorafenib. Njursvikt har rapporterats.

Övrigt
Nya primära maligniteter finns rapporterade vid kombinationsbehandling med Enkorafenib. Risk för nya kutana maligniteter medför hudkontrollbehov före, under och 6 månader efter avslutad kombinationsbehandling med Enkorafenib. Icke kutana maligniteter har rapporterats vid kombinationsbehandling med Enkorafenib och medför behov av CT-thorax-buk, anal och gynekologisk undersökning, se FASS.

Interaktionsbenägen substans
Samtidig administrering av UGT1A1-inducerare (till exempel rifampicin och fenobarbital) ska ske med försiktighet, även om kunskap låg om interaktion kliniskt betydelsefull.

Samtidig administrering av UGT1A1-hämmare (till exempel indinavir, atazanavir och sorafenib) ska ske med försiktighet, även om kunskap låg om interaktion kliniskt betydelsefull.

Binimetinib koncentration kan minskas av CYP1A2 inducerare (till exempel: karbamazepin och rifampicin).

Binimetinib koncentration kan minskas av P-gp inducerare (till exempel fenytoin och Johannesört).

Binimetinib är en potentiell inducerare av CYP1A2, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat (t.ex duloxetin eller teofyllin).

Binimetinib är en svag inhiberare av OAT3, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat (t.ex pravastatin eller ciprofloxacin).

Enkorafenib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	

Anemi vanligt vid kombinationsbehandling med Binimetinib, oftast grad 1-2, men kan nå grad 3-4.

Blödning vanligt vid kombinationsbehandling med Binimetinib, (exempel hematuri, rektalblödning eller gastrointestinal blödning) oftast grad 1-2, men kan nå grad 3-4. Om grad 3 och mer skall behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning ske, se FASS.

Tromboembolism
Tromboembolism förekommer vid kombinationsbehandling med Binimetinib.

Ögonpåverkan
Uveit har rapporterats. Ögonpåverkansrisk ökar vid kombinationsbehandling med Binimetinib, då även bland annat synnedsättning, makulaödem och näthinneavlossning förekommer, se basfakta Binimetinib. Kontroll av ögonsymtom skall göras under behandling med Enkorafenib.

Fortsättning på nästa sida

Enkorafenib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hjärttoxicitet EKG

QT-förlängning har rapporterats i enstaka fall. Kontroll och eventuell korrigering av elektrolyter (magnesium, kalium) före behandlingsstart. Andra riskfaktorer för QT-förlängning som hjärtsvikt och bradyarytmier bör vara under kontroll före behandlingsstart. EKG ska kontrolleras före behandlingsstart och under behandling.

VK-funktion kan minska vid kombinationsbehandling med Binimetinib, varför kontroll VK-funktion före och under denna kombinationsbehandling. Eventuellt behov av dosreduktion, tillfälligt uppehåll eller utsättning, se FASS.

Hypertoni Blodtryck

Hypertoni förekommer vid kombinationsbehandling med Binimetinib.

Gastrointestinal påverkan

Illamående, kräkningar och förstoppning mycket vanligt. Nedsatt aptit vanligt. Pankreatit har rapporterats. Vid kombinationsbehandling med Binimetinib är även diarré och buksmärta mycket vanligt.

Levertoxicitet Leverfunktion

Förhöjningar av levervärden (ALAT, ASAT) vanligt, kan nå grad 3-4. Levervärden ska kontrolleras före behandlingsstart och under behandling med Enkorafenib. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Hudtoxicitet Biverkningskontroll

PPE (hand och fot syndrom), hyperkeratos (hudförtjockning), utslag, torr hud och klåda mycket vanligt. Alopeci (håravfall) vanligt. Acneiform dermatit har rapporterats vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Ljuskänslighet förekommer. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Övrigt

Muskelvärk, ledvärk och ryggvärk vanligt. Förhöjning av CK (kreatininkinas) förekommer och rabdomyolys finns rapporterat vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Kontroll av CK före behandlingsstart och under kombinationsbehandling med Binimetinib. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Övrigt

Trötthet / fatigue mycket vanligt. Huvudvärk, yrsel och feber vanligt. Sömnbesvär.

CNS påverkan Biverkningskontroll

Perifer neuropati vanligt. Facialispares (halvsidig ansiktsförlamning) förekommer. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Njurtoxicitet Njurfunktion

Förhöjning av kreatinin vanligt, både vid endast behandling med Enkorafenib och vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Njursvikt har rapporterats, dock oftast vid samtidig annan riskfaktor som dehydrering, diabetes eller hypertoni.

Övrigt

Nya primära maligniteter förekommer, både vid endast behandling med Enkorafenib och vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Nya kutana maligniteter medför hudkontrollbehov före, under och 6 månader efter avslutad behandling. Icke kutana maligniteter har rapporterats och medför behov av CT-thorax-buk, anal och gynekologisk undersökning, se FASS.

Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas, då koncentration och exponering för Enkorafenib då ökar, med ökad toxicitetsrisk som följd. (Exempel på potenta CYP3A4-hämmare är bl.a. ritonavir, itrakonazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol och grapefruktjuice.)

Samtidig administrering med måttlig CYP3A4-hämmare ska ske med försiktighet, då koncentration och exponering för Enkorafenib kan öka. (Exempel på måttliga CYP3A4-hämmare är bl.a. amiodaron, erytromycin, flukonazol, diltiazem, amprenavir och imatinib.)

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare är ej studerad., men en minskning av koncentration och exponering för Enkorafenib är sannolik , med minskad effekt av Enkorafenib som följd. (Exempel på måttliga eller potenta CYP3A4-inducerare är bl.a. karbamazepin, rifampicin, fenytoin och Johannesört.)

Enkorafenib både hämmar och inducerar CYP3A4, varför samtidig användning av substanser som är substrat till CYP3A4 (t.ex. hormonella preventivmedel) bör ske med försiktighet, då både ökad toxicitet eller lägre effekt kan bli följden.

Enkorafenib hämmar UGT1A1, varför samtidig användning av substanser som är substrat till UGT1A1 (t.ex. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) bör ske med försiktighet på grund av risk för ökad exponering för dessa substanser. Dock har det ej kunnat bevisas någon effekt på Binimetinibexponering.

Samtidig administrering av substanser som är substrat till de renala transportproteinerna OAT1, OAT3, OCT2 (t.ex. furosemid och penicillin) eller substanser som är substrat till de hepatiska transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (t.ex. atorvastatin och bosentan) eller substrat till BCRP (t.ex. metotrexat och rosuvastatin) eller substrat till P-gp (t.ex. posakonazol) ska ske med försiktighet på grund av risk för ökad exponering för dem till följd av att Enkorafenib kan potentiellt hämma transportproteinerna.

Fortsättning på nästa sida

Enkorafenib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Graviditetsvarning Enkorafenib kan minska effekt av hormonella preventivmedel, varför en effektiv ickehormonell preventivmetod bör användas som tillägg eller alternativ till hormonella preventivmedel, se FASS.		

Versionsförändringar

Version 1.7
ny antiemetikalänk

Version 1.6
Lagt till information vid sväljsvårigheter.

Version 1.5
antiemetika

Version 1.4
lagt till regimschema

Version 1.3
Tagit bort schemat

Version 1.2
Patientinfo

Version 1.1
Lagt till information om att kontroll av vänsterkammarfunktion gäller för Binimitinib. Lagt till kontroll av EKG, gäller för Enkorafenib.