Antitumoral regim - Malignt melanom RegimID: NRB-2017

Dabrafenib-Trametinib

Diagnoskod: C44

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Dabrafenib	Peroral kapsel			150 mg	standarddos		
2. Trametinib	Peroral tablett			2 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. Dabrafenib Peroral kapsel 150 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2
2. Trametinib Peroral tablett 2 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
1. Dabrafenib Peroral kapsel 150 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2
2. Trametinib Peroral tablett 2 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Kontinuerlig behandling.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Mutation BRAF V600.

Blodstatus: Hb, LPK, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Mg, kreatinin

Leverstatus: ALP, ASAT, bilirubin, LD

CRP

EKG med fokus på QT-tid. Försiktighet till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Blodtryck.

Kontroll av ögonbesvär, eventuellt ögonundersökning.

Villkor och kontroller för administration
Sköterskekontakt efter en vecka, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av eventuella biverkningar som feber ($\geq$ 38), hud- och ögonbesvär.

Dosen tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag, Dabrafenib tas morgon och kväll, Trametinib tas vid ett tillfälle.

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

Dabrafenib Peroral kapsel
Dosering i förhållande till måltid: Tas minst en timme före eller två timmar efter måltid

Trametinib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas minst en timme före eller två timmar efter måltid

Anvisningar för ordination
Varje månad kontrolleras:

Blodstatus: Hb, LPK, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Mg, kreatinin

Leverstatus: ALP, ASAT, bilirubin, LD

CRP, blodtryck.

Kontroll av biverkningar som feber ($\geq$ 38), hud- och ögonbesvär.

Var tredje månad kontrolleras:

EKG med fokus på QT-tid.

Interaktioner: Dabrafenib - samtidig administrering av exempelvis Rifampicin, Rifabutin, Karbamazepin och Johannesört ska undvikas. Fler läkemedelsgrupper är aktuella, se FASS.

Dosjustering rekommendation
Feber ($\geq$ 38):

Behandlingen med Dabrafenib och Trametinib avbryts. Ge febernedsättande (t.ex. paracetamol) och vid behov kortikosteroid (t.ex. betametason). Återinsätt Dabrafenib och Trametinib tillsammans med febernedsättande läkemedel efter 24 timmars symptomfrihet, antingen på samma dosnivå eller reducerad med en dosnivå om febern är återkommande och/eller åtföljs av andra symtom (uttorkning, hypotension, njursvikt), se FASS.

Vid grad 2 (ej tolererbara) - grad 3 biverkningar avbryts behandlingen tills grad 0-1 uppträder och sänk dosen Dabrafenib till 100 mg x 2 och Trametinib till 1,5 mg när behandlingen återupptas.

Vid grad 4 biverkningar - behandlingen avbryts permanent eller tills grad 0-1 uppträder och sänk dosen Dabrafenib till 100 mg x 2 och Trametinib till 1,5 mg när behandlingen återupptas. För fler dossänkningar, se FASS.

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

Dabrafenib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Risk för neutropeni, anemi, trombocytopeni ökar vid kombination med annan antitumoral behandling.		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.		
Blödningar, inklusive större och dödliga har förekommit, främst ökad risk vid kombination med Trametinib.		
Övrigt Malignitet.		
Både nytt primärt melanom och kutana och icke kutana neoplasier / tumörer förekommer, se FASS.		
Hjärttoxicitet Perifera ödem. Risk för QTc-förlängning, ovanligt. EKG och elektrolytkontroll (inklusive Magnesium) före och under behandling. Risk för kardiomyopati, vilket kan uppstå efter lång tid. Risk ökar vid kombination med Trametinib.		
Hypertoni Fallrapporter med hypertension vid kombinationsbehandling med Trametinib.		
Ögonpåverkan Uveit inklusive irit. Risk ökar vid kombination med Trametinib.		
Övrigt Feber, förekomst och allvarlighetsgrad av feber ökar vid kombinationsbehandling med Trametinib.		
Njurtoxicitet Njursvikt ovanligt, framförallt förekommer feberorsakad prerenal njursvikt.		

Fortsättning på nästa sida

Dabrafenib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hudtoxicitet
Hyperkeratos, hudutslag, alopeci och PPE (hand-fot syndrom) vanligt. Torr hud, klåda och aktinisk keratos relativt vanligt. Allvarliga händelser rapporterade vid kombination med Trametinib.

Övrigt
Ledvärk och muskelvärk vanligt, oftast låg allvarlighetsgrad.

Huvudvärk, trötthet och fatigue vanligt. Yrsel relativt vanligt.

Gastrointestinal påverkan
Illamående, kräkningar och diarré vanligt. Förstoppning relativt vanligt. Pankreatit förekommer.

Interaktionsbenägen substans
I korthet:

Undvik samtidig administrering av Rifampicin, Fenytoin, Karbamazepin, Fenobarbital och Johannesört. Försiktighet vid samtidig administrering med Warfarin. Effekten av hormonella preventivmedel kan minska.

Utförligare:

Undvik samtidig administrering av dabrafenib och potenta inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4. (Exempel på potenta CYP2C8 inducerare och CYP3A4 inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört.)

Iakttag försiktighet vid samtidig administrering av dabrafenib och starka hämmare av CYP2C8 och CYP3A4. (Exempel på starka hämmare CYP2C8 och CYP3A4: ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol och atazanavir.)

Försiktighet vid samtidig administrering med Warfarin, då Warfarin effekt kan minska.

Läkemedel som påverkar pH i övre gastrointestinalkanalen (t.ex. protonpumpshämmare, H2 receptorantagonister, antacida) förväntas inte påverka biotillgängligheten av dabrafenib.

Man kan förvänta sig interaktioner med många läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv transport, då Dabrafenib är en enzyminducerare som ökar syntesen av läkemedelsmetaboliserande enzymer som CYP3A4, CYP2Cs och CYP2B6 och kan öka syntesen av transportproteiner vilket kan leda till utebliven eller försämrad klinisk effekt av sådana läkemedel. Antalet läkemedel som kan beröras är stort, se FASS.

Hormonella preventivmedel är substrat till CYP3A4, och Dabrafenib kan därigenom minska effekt av hormonella preventivmedel, varför en effektiv ickehormonell preventivmetod ska användas som tillägg eller alternativ till hormonella preventivmedel.

Graviditetsvarning
Dabrafenib kan minska effekt av systemiska hormonella preventivmedel, varför en effektiv icke hormonell preventivmetod ska användas som tillägg eller alternativ till hormonella preventivmedel, se FASS.

Tromboembolism
Vid kombination med Trametinib förekommer lungemboli och djup ventrombos.

Trametinib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hematologisk toxicitet
Anemi vanligt. Neutropeni förekommer när Trametinib används i kombination med Dabrafenib. Blödningar, inklusive större blödningar har förekommit.

Hudtoxicitet
Hudbesvär vanligt, förekommer som utslag, klåda, akneiform dermatit, hand-fot syndrom (PPE) och torr hud. Dock oftast milda besvär.

Hypertoni
Hypertoni vanligt, kan bli uttalad.

Hjärttoxicitet
Vänsterkammardysfunktion och hjärtsvikt förekommer och kan uppstå sent i förloppet. Utgångsvärde på vänsterkammarfunktion bör finnas.

Gastrointestinal påverkan
Diarré, illamående, kräkning, förstoppning, buksmärtor och muntorrhet vanligt.

Andningsvägar
Interstitiell lungsjukdom och pneumonit i enstaka fall. Kan uppstå sent. Gör uppehåll med behandling och utred vid lungsymtom (andfåddhet, hypoxi, pleuravätska eller infiltrat).

Ögonpåverkan
Dimsyn vanligt. Näthinneavlossning och retinalvensocklusion förekommer, men ovanligt.

Levertoxicitet
Förhöjda levervärden vanligt

Versionsförändringar

Version 1.8
ny antiemetikalänk

Version 1.7
antiemetika

Version 1.6
Justerat återinsättningsrad.

Version 1.5
Pga ändrade riktlinjer:

Ändrade gränser för feber till >=38 grader, samt utsättning av båda preparat och insättning efter 24 timmars symptomfrihet.

Version 1.4
lagt till regimschema

Version 1.3
Troponin har tagits bort från kontrollerna som anges.

Version 1.2
Lagt till patientinfo

Version 1.1
Adjuvant behandlingsavsikt tillagd.