

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkn-ingssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack.dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 mg/kg	kroppsvikt		
2. Ipilimumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	90 min.	3 mg/kg	kroppsvikt		

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 1 mg/kg	x1																					
2. Ipilimumab Intravenös infusion 3 mg/kg	x1																					

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt

Fyra kurer ges med kombinationen Ipilimumab-Nivolumab.

Tre veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas en 2:a fas där Nivolumab 240 mg ges varannan vecka (kurintervall 14 dagar). Provtagning enligt schemat för Nivolumab 240 mg.

Alternativt

Sex veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas en 2:a fas där Nivolumab 480 mg ges var 4:e vecka (kurintervall 28 dagar). Provtagning enligt schemat för Nivolumab 480 mg.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ASAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol

Hjärta: EKG, kreatininkinas MB (CK-MB), troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

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

Nivolumab ska ges först följt av Ipilimumab. Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

Nivolumab - Aggregat och in-line filter (0,2 - 1,2 mikrometer) med låg proteinbindningsgrad används.

Ipilimumab - Aggregat och in-line filter (0,2 - 1,2 mikrometer) med låg proteinbindningsgrad används.

Anvisningar för ordination

De 4 första behandlingarna ska dessa prover tas var 3:e vecka:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Kalcium, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ASAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Endokrin: Kortisol

Kreatinkinas MB (CK-MB)

Troponin (TnT el TnI)

NT-proBNP

Kontroller hjärta:

Kreatininkinas MB (CK-MB), troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP.

Kontroll var 3:e vecka under de första 12 veckorna, dvs när kombinationen med Ipilimumab och Nivolumab ges.

Vid CK-MB > 10 mikrogram/l och/eller TnI/TnT > 500 ng/l bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning.

Om värdena stiger, men ligger under de ovanstående, bör kontroller ske oftare.

EKG upprepas om kliniskt indicerat.

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 och Desloratadin ges.

Dosjustering rekommendation

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

Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Nivolumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.		
Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Neutropeni.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

Nivolumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärter och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
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, utsatt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.		
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
CNS påverkan Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
Smärta Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Perifera ödem Perifera ödem vanligt.		
Övrigt Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	EKG	Kortikosteroid
Ögonpåverkan Uveit och dimsyn finns rapporterat.		
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Ipilimumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Diarré, kräkningar och illamående vanligt. Immunmodulerad enterokolit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Vid svår diarré eller kolit skall Ipilimumab utsättas permanent. Kortikosteroidbehov. Se FASS.	Monitorering	Hydrering Loperamid
Hudtoxicitet Immunrelaterade biverkningar, kan bli uttalade. Klåda och utslag vanligt. Enstaka fallrapporter med svåra ovanliga hudbiverkningar. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Vid lindriga besvär topikal kortikosteroid, vid svårare besvär oral kortikosteroid. Uppehåll eller permanent utsättning av Ipilimumab, se FASS.		Antihistamin Kortikosteroid
Immunologisk reaktion Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, eventuellt med immunsuppressiv behandling, kan behövas vid svåra immunrelaterade biverkningar.	Monitorering	Kortikosteroid
Levertoxicitet Immunrelaterade biverkningar. Förhöjningar levertransaminaser vanliga, leversvikt sällsynt. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Följ levertransaminaser och bilirubin, eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.	Leverfunktion	
Neuropati Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.	Monitorering	

Fortsättning på nästa sida

Ipilimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Endokrinologi	Tyroidea	
Kan ge inflammation i organ i det endokrina systemet. Exempelvis binjureinsufficiens, hypofysit och hypotyreoos.		
Övrigt		
Trötthet vanligt, kan bli uttalad. Frossa, smärta, influensa-liknande symtom förekommer.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Arytmi, förmaksflimmer förekommer.		
Myokardit har rapporterats vid kombination av ipilimumab och nivolumab. Uppehåll med behandling med ipilimumab och eventuell kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Ögonpåverkan		
Uveit och dimsyn förekommer.		
Serös näthinneavlossning har rapporterats, både vid monoterapi och kombination med nivolumab.		
Temporär synförlust har rapporterats vid ipilimumab relaterad okulär inflammation, både vid monoterapi och kombination med nivolumab.		
Extravasering (Grön)		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Versionsförändringar

Version 2.2

Ändrad premedicinering pga avregistrerad Ranitidin.

Version 2.2

Ny version publicerad. Arkiverar denna. (arkiverad)

Version 2.1

Patientinfo tillagd

Version 2.0

Behandlingsöversikt - texten för fortsättning efter 4 kurer med kombinationen Ipilimumab-Nivolumab har ändrats.

Infusionstid Nivolumab har ändrats till 30 minuter. Information om att Nivolumab ska ges först.