Antitumoral regim - Malignt melanom RegimID: NRB-2651

Ipilimumab-Nivolumab

Diagnoskod: C44
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 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 Ipililumumab-Nivolumab. Tre veckor efter den fjärde kombinationsbehandlingen påbörjas en 2:a fas där Nivolumab 3 mg/kg ges varannan vecka (kurintervall 14 dagar).

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 - 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

Från och med 5:e behandlingen återgår man till provtagning enl nedan (samma som vid singel Nivolumab)

Varje gång kontrolleras:
Elektrolytstatus: Na, K, kreatinin
Leverstatus: albumin, ALP, ASAT, bilirubin, LD
Amylas, CRP, glukos
Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

Varannan gång kontrolleras:
Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK
Kalcium
Thyroidea: TSH, T4 fritt
Endokrin: Kortisol

Kontroller hjärta:
Kreatininkinas MB (CK-MB), troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP.
Kontroll var 3:e vecka under de första 12 veckorna, dvs 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 kontrolleras 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, Klemastin och Ranitidin 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.		

Fortsättning på nästa sida

Nivolumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Neutropeni.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar 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.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor 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. 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.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopatier. 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** 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

Fortsättning på nästa sida

Ipilimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Levertoxicitet	Leverfunktion	
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.		
Neuropati	Monitorering	
Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.		
Endokrinologi	Tyroidea	
Kan ge inflammation i organ i det endokrina systemet. Exempelvis binjureinsufficiens, hypofysit och hypotyreos.		
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 Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		