Antitumoral regim - Njurcancer

RegimID: NRB-7536

Kabozantinib tabletter-Nivolumab (Cabometyx och Nivolumab)

Diagnoskod: C64.9
Kurintervall: 28 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	30 min.	6 mg/kg	kroppsvikt	480 mg	
2. Kabozantinib	Peroral tablett			40 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. Nivolumab Intravenös infusion 6 mg/kg	x1																				
2. Kabozantinib Peroral tablett 40 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. Nivolumab Intravenös infusion 6 mg/kg								
2. Kabozantinib Peroral tablett 40 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Obs! Cabometyx® (kabozantinib) tabletter får INTE bytas ut mot Cometriq® (kabozantinib) kapslar pga skillnader i dosering och biotillgänglighet för respektive formulering.

Alternativ dosering för Nivolumab är 480 mg standarddos var 4:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Blodstatus: Hb, LPK, TPK, Diff. (diff för att kartlägga njurcancerpopulation)

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, Mg, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, ASAT, bilirubin, LD

Hjärtstatus: EKG, S-proBNP, Troponin, Blodtryck

Amylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol, ACTH

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Koagulationsstatus hos patient som är predisponerad för blödning eller behandlas med antikoagulantia.

Munundersökning

Villkor och kontroller för administration
Nivolumab: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

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

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

Kabozantinib: Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. Patienter bör instrueras om vikten av god munhygien. Behandlingen med Kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp

Grapefrukt och johannesört får ej intas under pågående behandling.

Om en dos missats ska den endast tas om det är mer än 12 timmar kvar till nästa planerade dos.

Kabozantinib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas på fastande mage

Anvisningar för ordination
Läkarbesök/kontakt enligt individuell bedömning och klinikens riktlinjer.

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, Mg, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALAT, ASAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling med Nivolumab.

Blodtryck en gång/vecka under första kuren därefter en gång/månad.

Observans på hud och GI-biverkningar.

Munundersökning regelbundet under behandlingen.

Urinsticka (proteinuri)

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se https://ct-url-protection.portal.checkpoint.com/v1/load/ol7mNOxract4rijX05TOQv5wPAg2RVoCRVS3ddemPWoUTmfAzqC3ZTHbxAjiq55hsNqMQn2Q9Z-3T97VzSXfvQjIfns6mWRKCuEnfSidTHmYp9XeP3jC9mfM_v5OJsYImHcpCXoPxhKwKL9B15-2MG-C1KP6EQMwQ3gn7zj0mPu6jK-pWwjzR8G7XgiMONw8AAAH2cejA0O2oD2gi-bNMQbzGoEqNwthHYNbS-cKbpMl4A5fnI6K8TOaybpUFErybpyXJISd8WTYTsZPLS-RaO4b34LBBlwS1P_Te6SUyPLG_Pwmunh_nR3_WE-bQulCUeYvlyuOFWLJTY74VlwgRVc83IO4MZQJdnHylxL438ic-EZj2Iqx7EC3u-c0yD-6cFQMPQu3mzk3DrN6WfuDju9CXAds1_eCp1mEwf2dM7LcINxr3927AV_9_u9VfMM_GCrjefRg720q5FjiC8k .

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Dosjustering rekommendation
Uppehåll eller dosreduktion kan bli nödvändig pga biverkningar.

Nivolumab dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet enligt tabell 5 i FASS (https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20141009000029#dosage).

Kabozantinib dosreduceras stegvis till 20 mgX1 och därefter 20 mg varannan dag.

Vid förhöjda levervärden (ASAT eller ALAT > 3 X normalvärde) görs uppehåll med båda läkemedel. Se instruktioner i FASS (https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20160113000022#dosage) under tabell 1 för vidare hantering och eventuell återinsättning.

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

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 Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
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.		

Fortsättning på nästa sida

Nivolumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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).		

Kabozantinib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi, trombocyopeni vanligt, neutropeni och lymfopeni förekommer.		
Övrigt Blödning har angivits som vanlig, rapporter om allvarliga finns, försiktighet till patienter med ökad blödningsrisk, se FASS.		
Tromboembolism Tromboemboliska händelser förekommer, försiktighet vid ökad tromboembolisk risk i övrigt. Sätt ut behandling om akut myokardinfarkt eller annan signifikant arteriell tromboembolisk komplikation uppstår, se FASS		
Hypertoni Hypertoni mycket vanligt. Kontrollera blodtryck, blodtryckssänkande behandling vid behov. Eventuellt behov av dosjustering, uppehåll eller avbrytande av kabozantinib behandling, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan Diarré, illamående och kräkning mycket vanligt, kan bli uttalade. Stomatit, förstoppning, buksmärta, dyspepsi vanligt, kan nå grad 3-4. Fallrapporter finns om perforering och fistelbildning, inklusive allvarliga. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller avslut av behandlingen, se FASS.		
Hudtoxicitet PPE (hand-fot syndrom) mycket vanligt, kan kräva dosjustering, se FASS. Utslag, torr hud, alopeci (håravfall), förändrad hårfärg vanligt. Klåda förekommer.		
Sämre sårläkning Sårläkningskomplikation har rapporterats då Kabozantinib hämmar vascular endothelial growth factor. Om möjligt avbryt behandlingen 28 dagar före planerad operation, inklusive tandingrepp, återstart efter operation baseras på klinisk bedömning av sårläkningsprocess.		
CNS påverkan Huvudvärk och yrsel vanligt. Perifer sensorisk neuropati förekommer. Fallrapporter finns om posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), överväg diagnos vid multipla symtom av följande; huvudvärk, synstörningar, förvirring, förändrad mental funktion och kramper.		
Övrigt Trötthet/fatigue mycket vanligt. Minskad aptit och viktnedgång vanligt. Smärta i extremitet/muskelsmärta och ledvärk förekommer till vanligt. Osteonekros i käken omnämns som fallrapporter. Elektrolytrubbningar och uttorkning vanligt. Hypothyreoidism och hyperglykemi förekommer.		
Njurtoxicitet Proteinuri förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Kabozantinib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans Kabozantinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig administrering med starka CYP3A4 hämmare och Kabozantinib riskerar att öka plasmakoncentrationen av Kabozantinib och ska därför ske med försiktighet (till exempel ritonavir, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice). Långvarig samtidig administrering av stark CYP3A4 inducerare och Kabozantinib riskerar att minska plasmakoncentrationen av Kabozantinib och ska därför undvikas (till exempel fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel som innehåller johannesört (Hypericum perforatum)). Samtidig administrering av P-gp-substrat och Kabozantinib skulle kunna öka koncentrationen av Pgp-substratet (till exempel fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolkicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan). Administrering av MRP2-hämmare kan leda till ökning av plasmakoncentrationerna av Kabozantinib. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare (till exempel ciklosporin, efavirenz, emtricitabin).		

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

Toni K. Choueiri, M.D. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.
Toni K. Choueiri, M.D. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384:829-841

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026982

Versionsförändringar

Version 1.9
Ändrat antiemetika till låg och steg 1

Version 1.8
Förtydligat regimnamnet med tabletter och produktnamn för att undvika fel.

Version 1.7
Beräkningssätt

Version 1.6
Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Infusionstid förkortad till 30 min.

Version 1.5
Ändrat emetogenicitet till Medel

Version 1.4
Justerat länk.

Version 1.3
Justering av referenslänk till senaste version.

Version 1.2
lagt till patientinformation

Version 1.1
Lagt till referens.

Version 1.0
Regimen fastställdes