

Antitumoral regim - Malignt melanom

RegimID: NRB-2017

Dabrafenib-Trametinib

Diagnoskod: C44

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	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 vänsterkammarmfunktion. Blodtryck.

Kontroll av ögonbesvär, eventuellt ögonundersökning.

Villkor och kontroller för administrationSköterskekontakt efter en vecka, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av eventuella biverkningar som feber (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 symptom (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.

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.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Dabrafenib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 gastrointestinkanalen (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 vänsterkammardfunktion 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 1.6

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.