

## Antitumoral regim - Malignt melanom

RegimID: NRB-7332

**Ipilimumab-Nivolumab** (Högdos Ipilimumab 3 mg/kg - Nivolumab 1 mg/kg)

Diagnoskod: C44

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 mg/kg	kroppsvikt		
2. Ipilimumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 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:** Minimal**Behandlingsöversikt**

Fyra kurer ges med kombinationen Ipilimumab-Nivolumab. Därefter ges Nivolumab i monoterapi:

Tre veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas Nivolumab varannan vecka (3 mg/kg).

Alternativt sex veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas Nivolumab var fjärde vecka (6 mg/kg)

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol

Hjärta: EKG, troponin (TnT eller Tnl), 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, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Endokrin: Kortisol

Troponin (TnT el Tnl)

NT-proBNP

*Kontroller hjärta:*

Troponin (TnT eller Tnl), NT-proBNP.

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

Vid NT-proBNP > 500 ng/l från baslinjevärde 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**

<b>Nivolumab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Övrigt</b> Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Neutropeni.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Andningsvägar</b> 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
<b>Gastrointestinal påverkan</b> 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
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
<b>Hudtoxicitet</b> 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

Fortsättning på nästa sida

**Nivolumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Endokrinologi</b>	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	Kortikosteroid
Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>CNS påverkan</b>		
Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.		
Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
<b>Smärta</b>		
Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
<b>Perifera ödem</b>		
Perifera ödem vanligt.		
<b>Övrigt</b>		
Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	Kortikosteroid
Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Ögonpåverkan</b>		
Uveit och dimsyn finns rapporterat.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Ipilimumab**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Anemi förekommer.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Monitorering	Hydrering Loperamid
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.		
<b>Hudtoxicitet</b>		Antihistamin Kortikosteroid
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.		
<b>Immunologisk reaktion</b>	Monitorering	Kortikosteroid
Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, eventuellt med immunsuppressiv behandling, kan behövas vid svåra immunrelaterade biverkningar.		
<b>Levertoxicitet</b>	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.		
<b>Neuropati</b>	Monitorering	
Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.		
<b>Endokrinologi</b>	Tyroidea	
Kan ge inflammation i organ i det endokrina systemet. Exempelvis binjureinsufficiens, hypofysit och hypotyreo.		
<b>Övrigt</b>		
Trötthet vanligt, kan bli uttalad. Frossa, smärta, influensa-liknande symtom förekommer.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Arytmi, förmaksflimmer förekommer.		
Myokardit har rapporterats vid kombination av ipilimumab och nivolumab. Uppehåll med behandling med ipilimumab och eventuell kortikosteroidbehandling, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

**Ipilimumab (Fortsättning)****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****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).

**Referenser**

Infusionstid Ipilimumab 30 min har använts i Checkmate 209511 (BMS-936558).

**Versionsförändringar****Version 3.7**

Förtydligat behandlingsöversikten. Provtagning: ändrat ASAT till ALAT

**Version 3.6**

Förtydligat alternativt regimnamnet

**Version 3.5**

Lagt till kommentar administrationschema.

**Version 3.4**

Ändrat emetogenicitet till Minimal

**Version 3.3**

Om NT-proBNP > 500 ng/l från baslinjevärde bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning. Lagt till "från baslinjevärde".

**Version 3.2**

Tagit bort CK-MB som är inaktuellt prov. Justerat gräns NT-ProBNP.

**Version 3.1**

Lagt till patientinformation.

**Version 3.0**

Infusionstiden för Ipilimumab har ändrats till 30 min. För Nivolumab har infusionsvätskans volym ändrats till 50 mL för att vara inom angivet koncentrationsintervall.