

## Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-9628

## Nivolumab-Cisplatin-Gemcitabin

Diagnoskod: C34

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4,5 mg/kg	kroppsvikt	360 mg	
2. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	75 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Gemcitabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

## 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 4,5 mg/kg	x1																						
2. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
3. Gemcitabin Intravenös infusion 1000 mg/m <sup>2</sup>	x1							x1															

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Utvärdering efter 4 kurer.

Alternativ dosering för Nivolumab är 360 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

Tumörer EJ positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

## Baslinjeprover:

Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila

Elstatus (kreatinin, kalium, natrium), albumin, Ca

Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD

CRP, amylas, B-glukos

Tyreoidaprover: TSH, fritt T4

Cisplatin - Hörselkontroll enligt lokal rutin.

### Villkor och kontroller för administration

*Nivolumab ska administreras först!*

Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR).

Använd inbyggt eller monterat filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Sköterskekontakt 1-2 veckor efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

*Cisplatin* - Vikt eller diureskontroll.

### Anvisningar för ordination

Baslinjeprover skall tas inför dag 1 start av varje kur, se villkor för start av regimen.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR > 60

Villkor inför behandling med cytostatika dag 1+8: TPK>100, neutrofila>1,5 och LPK >2,0.

*Cisplatin* - under behandlingsdygnet ges minst 4 liter vätska. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

*Gemcitabin* ger ökad strålkänslighet. Minst en vecka mellan infusion och strålbehandling mot thorax (lunga), både före och efter infusionen.

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover en gång/månad i 6 månader.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se FASS.

### Dosjustering rekommendation

*Nivolumab*

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

*Hematologisk toxicitet*

NADIR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för Cisplatin och Gemcitabin.

Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.

### Övrig information

*Nivolumab*

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

## Biverkningar

Nivolumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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, buksmärter och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid

Fortsättning på nästa sida

**Nivolumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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
<b>Endokrinologi</b>  Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesiemi. Sköldkörtelfunktionsrubbnings förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
<b>Njurtoxicitet</b> Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
<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> Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	EKG	Kortikosteroid
<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).		

**Cisplatin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE aminoglykosider</b> Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiella kumulativ nefrotoxicitet.		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hörselpåverkan</b> Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
<b>Neuropati</b> Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämrans under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
<b>Njurtoxicitet</b>  Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin.  Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
<b>Hög emetogenicitet</b> Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika

Fortsättning på nästa sida

**Cisplatin (Fortsättning)****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Extravasering****Gul (Låg koncentration)**

Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

**Extravasering****Röd (Hög koncentration)**

Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat.

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

**Interaktionsbenägen substans**

Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.

**Gemcitabin****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****CAVE strålbehandling**

Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet.

**Andningsvägar****Monitorering**

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.

**Hematologisk toxicitet****Blodvärden****Enligt lokala riktlinjer**

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

**Extravasering****Grön**

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

## Referenser

**Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy**

Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1973-1985.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/>

## Versionsförändringar

**Version 1.4**

Förtydligt provtagning under anvisning för ordnation.

**Version 1.3**

Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd

**Version 1.2**

Tagit bort information om hudtox och betametason.

**Version 1.1**

Patientinfo

**Version 1.0**

Regimen fastställdes