

Antitumoral regim - Livmoderhals- och vaginalcancer

RegimID: NRB-8277

Pembrolizumab-Cisplatin-Paklitaxel

Diagnoskod: C53

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Pembrolizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	2 mg/kg	kroppsvikt	200 mg	
2. Paklitaxel	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	175 mg/m ²	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	50 mg/m ²	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. Pembrolizumab Intravenös infusion 2 mg/kg	x1																						
2. Paklitaxel Intravenös infusion 175 mg/m ²	x1																						
3. Cisplatin Intravenös infusion 50 mg/m ²	x1																						

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Alternativ dosering för Pembrolizumab är 200 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

PDL1 \geq 1 enl. metoden CPS (Combined positive Score)

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin. Njurclearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Paklitaxel

Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2. Puls och blodtryck före start.

Använd pvc-fritt inf aggregat med inbyggt eller monterat filter (högst 0,22 mikrometer porstorlek) vid infusion.

Cisplatin

Vikt eller diureskontroll.

Pembrolizumab

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

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

Anvisningar för ordination

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK, elektrolytstatus inkl kreatinin.

För behandlingsstart neutrofila > 1,5, TPK > 100.

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

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

Paklitaxel - Premedicinering med kortison och antihistaminer, t.ex. peroral behandling med Betametason 8 mg och Desloratadin 10 mg som ges 1-2 timmar före behandlingsstart.

Om tidigare reaktion överväg premedicinering med kortison och antihistamin med start dagen före behandling alternativt avsluta behandlingen.

Kontroll av perifer neuropati.

Pembrolizumab

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

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

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

(<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-med-checkpointhammare.pdf>).

Dosjustering rekommendation*Pembrolizumab*

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

Paklitaxel/Cisplatin

Neutrofila 0,5-1,0 och / eller TPK 75-99 - ge 75 % av dosen av båda läkemedlen.

Neutrofila < 0,5 och / eller TPK < 50 - skjut upp behandlingen en vecka.

Övrig information*Pembrolizumab*

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Pembrolizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.		
Andningsvägar		Kortikosteroid
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.		
Gastrointestinal påverkan		Kortikosteroid
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.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	Kortikosteroid
Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssupphåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid
Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Endokrinologi	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsr förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	
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.		
CNS påverkan	Biverkningskontroll	
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	EKG	
Myokardit fallrapporter.		
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Paklitaxel Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin H2 antagonist
Premedicinering. Enligt FASS: Kortikosteroid, Antihistamin och H2-antagonist (Histamin-2-receptorantagonist). H2-antagonist har dock tagits bort i regiminstruktionerna, i studier har avsaknad av H2-antagonist ej visat sämre effekt.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hudtoxicitet		
Alopeci mycket vanligt. Nagel och hudförändringar förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Paklitaxel (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan		
Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Stomatit vanligt.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Bradykardi förekommer. Myokardinfarkt och takykardi finns rapporterat. Hjärtsvikt sällsynt.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan medföra ökad risk för biverkningar, framför allt myelosuppression.		
Övrigt		
Ledvärk och muskelsmärta mycket vanligt.		
Extravasering		Kyla
Gul		Hyaluronidas
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument.		
Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Traditionellt har kyla varit den specifika åtgärden vid extravasering av taxaner. Det finns nu uppgifter om att värme skulle kunna vara lika bra, med en teoribildning kring att taxaner är icke-DNA bindande (non-DNA binding agents) och därmed liknar vinkaalkaloider. Uppgifterna är dock vaga. Tills bättre fakta kring detta finns föreslås instruktionen för specifik behandling med kyla.		
Interaktionsbenägen substans		
Paklitaxel metaboliseras delvis via CYP2C8 och CYP3A4.		
Avsaknad av läkemedelsinteraktionsstudie.		
Samtidig administrering av hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel skall medföra försiktighet då risk eventuellt finns för ökad toxicitet genom högre paklitaxel-exponering. (Exempel på hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir.)		
Samtidig administrering av inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel rekommenderas inte då risk finns för minskad effekt av Paklitaxel till följd av minskad Paklitaxel exponering. (Exempel på inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin.)		
Vid administrering i kombination med cisplatin skall Paklitaxel ges före Cisplatin för att undvika risk för ökad myelosuppression som ses om Paklitaxel ges efter Cisplatin, se FASS.		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		
Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiella kumulativ nefrototoxicitet.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hörselpåverkan	Hörselkontroll	
Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationsinne 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.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin.		
Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.		
Hög emetogenicitet		Antiemetika
Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		

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.

Biverkningar för regimen**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Håravfall****Referenser**

Bradley Monk MD, et al: Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 Randomized, Double-Blind, KEYNOTE-826 Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer; Gynecologic Oncology, 2022-08-01, Volume 166, Pages S18-S18

Nicoletta Colombo, M.D; Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer; N Engl J Med 2021; 385:1856-1867

Versionsförändringar**Version 1.7**

Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Provtagning: ASAT bytt mot ALAT.

Version 1.6

tog bort anitmetika kommentar för att den är Hög och inte minimal.

Version 1.5

Lagt till kommentar administrationschema.

Version 1.4

Administrationsschemat- Länkat Premedicinering

Version 1.3

Administrationsschemat- Länkat Premedicinering

Version 1.2

Administrationsschemat- Länkat Premedicinering

Version 1.1

lagt till patientinformationen

Version 1.0

Regimen fastställdes