

## Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-2159

**Bevacizumab-Cisplatin-Pemetrexed (i Glukos)**

Diagnoskod: C34

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Bevacizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	7,5 mg/kg	kroppsvikt		
2. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Glukos 50 mg/ml infusion	10 min.	500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	75 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. Bevacizumab Intravenös infusion 7,5 mg/kg	x1																					
2. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m <sup>2</sup>	x1																					
3. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m <sup>2</sup>	x1																					

Emetogenicitet: Hög

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**

Kontroll av blodstatus inkl neutrofila, elektrolytstatus inkl kreatinin, leverstatus och njurclearance (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

**Villkor och kontroller för administration**

*Bevacizumab* - Första dosen ges som en intravenös infusion på 90 minuter. Om detta tolereras väl, ges den andra dosen på 60 minuter. Om detta tolereras väl, ges följande doser på 30 minuter. Akutberedskap för infusionsreaktion.

Inför varje behandling - Blodtryck och urinsticka (proteinuri).

*Pemetrexed* - Kontrollera att patienten tagit/fått sin premedicinering.

Om Armisarte används - spola infusionsslangen med ca 25 ml Natriumklorid mellan Pemetrexed och Cisplatin, se info i Basfakta.

*Cisplatin* - Vikt eller diureskontroll.

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila och elektrolytstatus inklusive kreatinin. För behandlingsstart neutrofila  $>1,5$ , TPK  $>100$  och LPK  $>2,0$ .

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

*Pemetrexed* - För att minska toxicitet ska behandling ske med:

Folsyra ges peroralt, dos 400-500 mikrog/dag (t.ex. Folacin), minst 5 dagar före start av Pemetrexed, under hela behandlingsperioden samt t o m 3 veckor efter sista behandlingen.

Vitamin B12 ges intramuskulärt, dos 1000 mikrogram (Behepan). Första dos under veckan före första behandlingsdag Pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som Pemetrexed.

NSAID och salicylpreparat skall undvikas 2 dagar före t o m 2 dagar efter Pemetrexed.

*Betametason* mot hudtoxicitet:

dagen före behandling, behandlingsdagen samt dagen efter behandlingen ges Betapred 8 tabletter = 4 mg morgon och kväll, totalt 24 mg.

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

### Dosjustering rekommendation

*Hematologisk toxicitet*

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

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

*Pemetrexed*

Om grad 3-4 toxicitet exempelvis mukositt, vårdkrävande diarré mm ges 75 % av tidigare dos.

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

Vid *Bevacizumab*-relaterade biverkningar (grad 3-4) avslutas behandlingen.

## Biverkningar

Bevacizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Akutberedskap för infusionsreaktion.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
I kombination med kemoterapi listas leukopeni, neutropeni och trombocytopeni som vanligt. Osäkra data för monoterapi.		
Ökad risk för blödning, tumörförknippad blödning (framförallt skivepitelcancer lunga), hud och slemhinneblödning.		
<b>Tromboembolism</b>	Radiologi	
Kliniska provningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).		
<b>Hypertoni</b>	Blodtryck	
Hypertension vid kombination med kemoterapi vanligt, osäkrare hur frekvens är vid monoterapi.		
Behov av adekvat antihypertensiv behandling. Permanent utsättning Bevacizumab om okontrollerbar hypertoni trots behandling, eller vid hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.		
<b>Hjärttoxicitet</b>		
Studier har visat på ökad förekomst hjärtsvikt vid användning av bevacizumab i kombination med kemoterapi. Tidigare behandling med antracykliner och/eller strålning mot thorax kan vara riskfaktorer, se FASS.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion U-albumin	
Proteinuri förekommer, kan nå grad 3-4. Ökad risk möjligt hos hypertensionspatienter. Kontroll av proteinuri med urinsticka rekommenderas innan start och under behandling. Permanent utsättning vid proteinuri av grad 4 (nefrotiskt syndrom).		
<b>Sämre sårhäkning</b>		
Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.		

Fortsättning på nästa sida

**Bevacizumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b> PRES (Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) enstaka fallrapporter finns. Symtomen kan vara kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbing, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Diagnos kräver bekräftande datortomografi/MR undersökning. Behandla symtom, sätt ut Bevacizumab.	Radiologi	
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning, diarré, buksmärtor, stomatit och rektal blödning anges som vanligt vid kombination med kemoterapi. Tarmperforationer finns rapporterade, ökad risk efter tidigare strålning mot området eller inflammatoriska processer i buken. Även fistelbildning finns rapporterat.	Biverkningskontroll	
<b>Övrigt</b> Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.		
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Pemetrexed**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE NSAID</b> NSAID och salicylsyrapreparat i höga doser skall undvikas 2 dagar före t.o.m. 2 dagar efter behandlingsdag med pemetrexed p.g.a. risk för ökade biverkningar hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens.		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Folsyra och Kobalamin (Vitamin B12) skall ges som skydd. Folsyra 350-1000 mikrogram peroralt dagligen, minst 5 doser veckan före första behandlingsdag pemetrexed och minst tom 21 dagar (3 v) efter sista behandlingsdag pemetrexed. Kobalamin (hydroxokobalamin) 1000 mikrogram intramuskulärt. Första dos under veckan före första behandlingsdag pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som pemetrexed. Om kobalamin ges peroralt sedan tidigare av substitutionsskäl, kan peroral dos (cyanokobalamin) 1 mg dagligen fortsätta istället för byte till intramuskulär dos. Vid hematologisk toxicitet trots skydd: Följ dosjusteringsrekommendation och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Folsyra Vitamin B12
<b>Hudtoxicitet</b> Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
<b>Njurtoxicitet</b> Data otillräckliga för användning vid kreatininclearance under 45 ml/min, se FASS.		
<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.

## Versionsförändringar

### Version 1.2

Pemetrexed som enbart blandas i glukos finns inte längre på svenska marknaden. Regimen arkiveras. (arkiverad)

### Version 1.2

Lagt till regimschema

### Version 1.1

Lagt till under Anvisningar för ordination: För behandlingsstart neutrofila >1,5, TPK >100 och LPK >2,0. Förtydligat kontroller under Villkor för start av regimen.