

Antitumoral regim - Lungcancer
Bevacizumab-Cisplatin-Vinorelbin iv
Indikation: Icke-småcellig lungcancer C34
Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Kurativ
RegimID: NRB-2042

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkn-ingssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack.dos
1. Bevacizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	7,5 mg/kg	kroppsvikt		
2. Vinorelbin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	25 mg/m ²	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	80 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. Bevacizumab Intravenös infusion 7,5 mg/kg	x1																					
2. Vinorelbin Intravenös infusion 25 mg/m ²	x1							x1														
3. Cisplatin Intravenös infusion 80 mg/m ²	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blodstatus inkl neutrofila, elektrolytstatus inkl kreatinin, leverstatus och njurclearance (Cystatin C, lohexol-, 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).

Vinorelbin - Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Cisplatin - Vikt eller diureskontroll.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, 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, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR > 60 .

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

Dag 8 låg emetogenicitet.

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 Vinorelbin.

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

Neurotoxicitet

Grad 2 - ge 80 % av Cisplatin och Vinorelbin.

Grad 3-4 - behandlingen avslutas.

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

Biverkningar

Bevacizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Akutberedskap för infusionsreaktion.		
Hematologisk toxicitet		
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.		
Tromboembolism	Radiologi	
Kliniska provningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).		
Hypertoni	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.		
Hjärttoxicitet		
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.		
Njurtoxicitet	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).		
Sämre sårhäkning		
Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.		
CNS påverkan	Radiologi	
PRES (Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) enstaka fallrapporter finns. Symtomen kan vara kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbning, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Diagnos kräver bekräftande datortomografi/MR undersökning. Behandla symptom, sätt ut Bevacizumab.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	
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.		
Övrigt		
Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.		

Fortsättning på nästa sida

Bevacizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Vinorelbin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Neuropati Perifer neuropati förekommer, både sensorisk och motorisk, kan nå grad 3-4. Omnämns bortfall av djupa senreflexer och svagheter i nedre extremiteter.		
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkning vanligt, oftast grad 1-2, kan förebyggas med antiemetika. Förstoppning vanligt, kan nå grad 3-4. Paralytisk ileus finns rapporterat. Stomatit vanligt. Diarré förekommer.		Antiemetika
Levertoxicitet Förhöjning av levertransaminaser vanligt.		
Hudtoxicitet Alopeci vanligt, oftast grad 1-2, kan nå grad 3-4.		
Andningsvägar Dyspné och bronkospasm kan förekomma. Interstitiell pneumonit finns rapporterad (oftare förekommande hos japansk population, varför särskild uppmärksamhet i dessa fall).		
Övrigt Muskelvärk, ledsmärta inkluderande käksmärta förekommer. Smärta inklusive bröstsmärta och smärta tumörställe kan förekomma. Asteni, trötthet och feber förekommer.		
Starkt vävnadsretande Starkt vävnadsretande, reaktioner vid injektionsställe förekommer. Intratekal administrering kan orsaka dödsfall. All kontakt med ögon måste undvikas, risk för hornhinneskada.		
Extravasering (Röd) Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infart rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Värme Hyaluronidas
Interaktionsbenägen substans Vinorelbin får ej administreras samtidigt med levande försvagade vacciner (ex vaccin för gula febern), risk för generaliserad vaccinsjukdom. Samtidig administrering av Vinorelbin med fenytoin rekommenderas ej, då fenytoins gastrointestinala absorption minskar, med ökad risk för kramper. Vinorelbin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering av Vinorelbin med starka hämmare av CYP3A4 ökar koncentrationen av Vinorelbin i blod och kombinationen rekommenderas därför ej. (Exempel på starka hämmare av CYP3A4 är: ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin och telitromycin.) Samtidig administrering av Vinorelbin med starka inducerare av CYP3A4 minskar koncentrationen av Vinorelbin i blod och kombinationen rekommenderas ej. (Exempel på starka inducerare av CYP3A4 är: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater och Johannesört.) Vinorelbin är substrat för P-glykoprotein och försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av Vinorelbin med hämmare eller inducerare av denna membrantransportör. Samtidig administrering av Vinorelbin iv med lapatinib medförde tecken på att neutropeni grad 3-4 ökar i frekvens		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.		

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati 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 försämrats 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	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Extravasering (Gul (Låg koncentration)) Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
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.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Versionsförändringar**Version 1.4**

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad

Version 1.3

Administrationsschemat- Länkat kommentar

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.