Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13745

Zolbetuximab-CAPOX kur 1 (laddningsdos, zolbetuximab 800mg/m2)

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Zolbetuximab	Intravenös infusion	Specialspädning	4 tim.	800 mg/m^2	kroppsyta		
2. Oxaliplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	130 mg/m^2	kroppsyta		
3. Kapecitabin	Peroral tablett			1000 mg/m^2	kroppsyta		
4. Kapecitabin	Peroral tablett			1000 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. Zolbetuximab Intravenös infusion 800 mg/m^2	x1																					
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 130 mg/m^2	x1																					
3. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m^2	x1														x1							
4. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m^2		x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2								

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Infusionshastigheten och därmed infusionstid för zolbetuximab regleras enligt särskilda instruktioner, se nedan.

Zolbetuximab administreras före kemoterapi.

Det saknas stöd för att upprepa laddningsdosen efter längre uppehåll av zolbetuximab. Laddningsdos ges endast en gång (första kuren).

CAPOX regimen kallas ibland för XELOX.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin samt s-albumin (risk för hypoalbuminemi).

Kardiell riskbedömning, överväg EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

Test av DPD-aktivitet rekommenderas för att undvika allvarliga biverkningar av kapecitabin.

Villkor och kontroller för administration
Sjuksköterskekontakt efter en vecka första kuren (obs biverkningar kapecitabin), därefter kontakt enligt individuell bedömning och lokal rutin.

Zolbetuximab administreras alltid före kemoterapi.

Observera! Om infusionstiden för zolbetuximab överskrider den rekommenderade förvaringstiden vid rumstemperatur (se basfakta zolbetuximab) måste behandlingen avbrytas och infusionspåsen kasseras. För att fortsätta behandlingen måste därefter en ny infusionspåse beredas.

Akutberedskap för infusionsrelaterad reaktion inklusive anafylaxi (IRR):

Zolbetuximab - Om patienten reagerat med IRR (grad <3) i samband med zolbetuximab ge premedicinering med antihistamin före nästa kur, exempelvis desloratadin 5 -10mg minst 60 min innan start. Vid IRR grad 3 eller 4 skall zolbetuximab avslutas permanent.

Zolbetuximab ska inte ges vid illamående av måttlig till svår grad (>/= grad 2) före start av infusionen. Graden av illamående och kräkningar förväntas avta vid påföljande behandlingstillfällen efter laddningsdosen.

Oxaliplatin - IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). Om första kuren gått bra kan man prova att ge Oxaliplatin på 1 timme. För premedicinering se Anvisningar för ordination.

Handläggning i samband med behandling med zolbetuximab laddningsdos 800mg/m2 (kur 1) (referens Klempner et al fig.2):

Se länk: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/zolbetuximab/zolbetuximab-infusionshastighet-800_260126.pdf .

1. Starta infusionen med hastigheten 75 mg/m2/timme under den första timmen.
2. Om inga biverkningar uppstått efter ca 60 minuter kan infusionshastigheten därefter ökas *gradvis*.
3. Öka gradvis hastigheten till lägsta målnivå 150 mg/m2/timme och öka sedan gradvis upp till max 300 mg/m2/timme (om patienten tål det).
4. Fortsätt infusionen i den mån biverkningarna tolereras, se hantering av illamående nedan och tabell 2 i https://fass.se/health/product/20230622000070/smpc.
5. Dokumentera lägsta tolererade infusionshastighet som referens inför nästa behandling.

Hantering av illamående under infusion med zolbetuximab laddningsdos (kur 1):

- *Vid illamående utan kräkning* - Om illamående uppstår första timmen, pausa infusionen i 30-60 min, återuppta sedan med samma hastighet om illamående avtar under paus. Om illamående uppstår efter första infusionstimmen är *ett alternativ* att i stället för att stanna infusionen halvera infusionshastigheten. Vid behov, halvera hastigheten stegvis för att minska illamåendet. Vid stabil förbättring och om patienten är symtomfri i minst 30-60 min kan infusionstakten på försök ånyo gradvis ökas till målnivå.
- *Vid kräkning* - Pausa infusionen i 30-60 min och överväg tillägg med extra i.v. vätska/hydrering (särskilt vid upprepade kräkningar) och /eller "räddningsdos" antiemetika av en klass som inte givits innan behandlingen (t ex metoklopramid, olanzapin, lorazepam). När illamående/kräkning avtar, återuppta behandlingen med halverad infusionshastighet jämfört med senaste. Vid behov halvera hastigheten stegvis för att minska illamåendet. Vid stabil förbättring och om patienten är symtomfri minst 30-60 minuter kan infusionstakten på försök ånyo gradvis ökas till målnivå.

Observera! Om infusionstiden överskrider den rekommenderade förvaringstiden vid rumstemperatur (se basfakta zolbetuximab) måste behandlingen avbrytas och infusionspåsen kasseras. För att fortsätta behandlingen måste därefter en ny infusionspåse beredas.

Kapecitabin Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas inom en halv timme efter måltid

Anvisningar för ordination
Blodstatus inkl. neutrofila eller provtagning enligt lokal rutin. Kontroll av vikt och s-albumin rekommenderas under behandlingen.

Villkor inför zolbetuximab-CAPOX: Neutrofila >/= 1,5 och TPK >/= 75.

Zolbetuximab - För patienter med kvarvarande magsäck överväg sätta in protonpumpshämmande läkemedel minst 3-7 dagar innan start av kur 1 (laddningsdos) för slemhinneskydd (kan förebygga och minska illamående enligt klinisk erfarenhet).

Oxaliplatin - kontroll av neuropati. Akut neuropati, svåra symptom - förläng infusionstiden till 4-6 timmar.

Kapecitabin - kontroll av hand-fotsyndrom och GI-biverkningar.

Premedicinering oxaliplatin (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

Oxaliplatin - Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 6-8 mg Betapred minst 60 min före oxaliplatin-infusion från kur 1, tillägg av antihistamin kan övervägas enl lokal rutin.

Om antiemetika givits med minst 8 mg betapred innan zolbetuximabinfusion behöver betapred inte upprepas innan start av CAPOX samma dag.

Observera! IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart oxaliplatin efter längre uppehåll (månader/år): Ca 3 mån efter oxaliplatinstart, eller vid återintroduktion oxaliplatin - ge fortsättningsvis utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg) innan start av oxaliplatin.

När CAPOX behandlingen startar samma dag som zolbetuximab - dela förslagsvis upp den utökade premedicineringen (kortisondosen): betapred 8mg som antiemetika inför zolbetuximab + betapred 8mg ca 60 min före start av oxaliplatin.

Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering och i antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

Dosjustering rekommendation
Zolbetuximab - Ingen dosminskning rekommenderas. Biverkningar av zolbetuximab hanteras genom minskad infusionshastighet, avbruten infusion och/eller utsättning

Kapecitabin -gastrointestinala biverkningar och/eller hand-fotsyndrom: se FASS för dosreduktion.

Oxaliplatin - Övergående parestesier och köldkänsla: full dos Oxaliplatin

Kvarstående lätta parestesier: ge 25% lägre Oxaliplatindos

Parestesier med smärta, högst 7 dagar: ge 25% lägre Oxaliplatindos

Övergående neurologisk funktionsstörning: ge 50 % lägre Oxaliplatindos

Kvarstående parestesier med smärta och /eller funktionsstörning: avsluta Oxaliplatin

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument::
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/. Om CAPOX behandlingen fördröjs och inte hinner startas samma dag som zolbetuximab utan istället planeras dag 2 - ge antiemetika
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-2d/ (med 8 mg betapred dag 2). Ge eventuellt högre dos betapred för att minska IRR risk vid oxaliplatinbehandlingen, se "anvisningar för ordination".

Övrig information
Zolbetuximab - Patienten ska informeras om att biverkningar med illamående är vanligt under infusion av första kuren zolbetuximab (laddningsdos) och att denna biverkan är ofarlig och övergående, även om kräkningar förekommer.

Patienten bör samtidigt informeras om att risken för illamående samt graden av illamående i regel minskar vid efterföljande kurer.

Kapecitabin - Patienten ska få tydlig information om biverkningar och vikten av att höra av sig för eventuell dosreduktion. Dygnsdos, dag 2-14: Kapecitabin 2000 mg/m2.

Om behandling med CAPOX inte kan startas samma dag som zolbetuximab givits (dag 1) - starta kemoterapin så snart som möjligt inom ca 1 dygn efter avslutad zolbetuximab.

Biverkningar

Zolbetuximab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Uppgifter om biverkningar finns endast från kombinationsbehandling med fluoropyrimidin- och platinainnehållande kemoterapi. Substansens egen biverkningsprofil är svårbedömd.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Infusionsrelaterade reaktioner förekommer. Anafylaxi ovanligt.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Neutropeni vanligt.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar mycket vanligt. Antiemetika rekommenderas. Eventuell dosjusteringsbehov, se FASS. Eventuell justering av infusionshastighet, se FASS. Minskad aptit mycket vanligt. Dyspepsi förekommer.		
Övrigt	Blodtryck	
Hypoalbuminemi vanligt. Perifera ödem vanligt. Hypertoni förekommer.		
Extravasering		
Grön Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Oxaliplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin
Omedelbar reaktion, trolig IgE medierad, icke dosrelaterad, oftast inom första timmen av infusion, kan ske vilken kur som helst, (dock finns uppgift median kur 7). Finns rapporter om kardiell kollaps och dödsfall. Övervakning. Vid anafylaxi, avbryt infusion, behandla reaktionen, återinsättning kontraindicerat vid anafylaxi. Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS. Fördröjd reaktion ovanligt, oklar mediering, oftast inom 24 timmar efter infusion (enl FASS upp till dagar), oftast efter många kurer (UptoDate angivet medeltal 17 kurer) inkluderar trombocytopeni, hemolytisk anemi och/eller njurpåverkan/njursvikt. Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate: Infusionstid (förlängd infusionstid möjligen lägre risk), tidigare oxaliplatin exponering, långt oxaliplatinfritt intervall (dvs ökad risk vid återintroduktion, oklar tidsgräns), högre eosinofil nivå som utgångsvärde, låg dos kortison premedicinering (oklar dosgräns), korsreaktion mellan olika platinasubstanser kan ske, dvs tidigare platinaexponering som riskfaktor.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Akut neurosensorisk manifestation mycket vanlig med övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi i extremiteter, ibland med motoriska symtom i tillägg, ofta i samband med exponering för kyla. Ovanlig symtomdel av denna akuta form är faryngylaryngeal dysestesi med obehag i svalget. Eventuellt behov av förlångsammad infusionshastighet, se FASS. Dessutom i relation till kumulativ dos uppträder sensorisk perifer neuropati med stickningar, domningar och smärta. Oftast reversibla, men kan först förvärras flera månader efter utsatt behandling. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur. Eventuellt dosjusteringsbehov, se FASS.		
Extravasering		
Gul Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.		

Kapecitabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		

Fortsättning på nästa sida

Kapecitabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Hydrering Loperamid

Diarré. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Vid kraftiga symptom avbryts behandlingen, överväg övervakning och vid behov ges vätske- och elektrolytersättning.

Vid lindriga till måttliga symptom kan behandling med tablett Loperamid övervägas.

Slemhinnetoxicitet
Stomatit.

Hjärttoxicitet EKG

Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nytillkomna hjärtbesvär bör dock alltid utredas, oavsett om tidigare hjärtfrisk. Fatala fall har rapporterats. Normal hjärtutredning utesluter inte hjärttoxicitetshändelse, då Troponin, NT-proBNP och EKG inte är säkert tillförlitliga i bedömning av hjärttoxicitet vid fluoropyrimidinbehandlingar. Se referens basfakta.

Hudtoxicitet Biverkningskontroll Mjukgörande hudkräm

Hand- och fotsyndrom. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Se FASS angående åtgärder vid respektive toxicitetsgrad.

Övrigt
DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemedelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling.

Då test inte hittar alla med nedsatt DPD aktivitet ska DPD brist misstänkas oavsett testresultat vid allvarlig toxicitet (slemhinnetoxicitet, hematologisk toxicitet och/eller neurotoxicitet) eller vid anamnes på svår toxicitet på tidigare fluoropyrimidin behandling. Överväg avbrytande av behandling eller kraftigt reducerad dos.

Referenser

Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil
Schultz A et al. Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil. Läkartidningen 2021;118:21032.

https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/vardutveckling/2021/08/fordelaktigt-med-genetisk-analys-fore-behandling-med-5-fluorouracil/

Klempner S.J. et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with zolbetuximab + chemotherapy
Klempner S.J. et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: a RAND/UCLA modified Delphi panel study, ESMO Gastrointestinal Oncology, Volume 7, 2025,

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S294981982400092X

Versionsförändringar

Version 1.3
stavfel

Version 1.2
nya antieemtikalänkar

Version 1.1
patientinfo tillagd

Version 1.0
Regimen fastställdes.