

Antitumoral regim - Testikelcancer och extragonadal könscellstumör

RegimID: NRB-1334

GOP (Gemcitabin-Oxaliplatin-Paklitaxel)

Diagnoskod: C62

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Gemcitabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	800 mg/m ²	kroppsyta		
2. Oxaliplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	130 mg/m ²	kroppsyta		
3. Paklitaxel	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	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. Gemcitabin Intravenös infusion 800 mg/m ²	x1							x1															
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 130 mg/m ²	x1																						
3. Paklitaxel Intravenös infusion 80 mg/m ²	x1							x1															

Emetogenicitet: Medel

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever och elektrolytstatus inkl kreatinin.

Villkor och kontroller för administration

Paklitaxel - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2. Sänk infusionshastighet vid tidigare överkänslighetsreaktion. Blodtryck och puls före start.

Oxaliplatin - Akutberedskap för infusionsreaktion (IRR). Risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). För premedicinering se Anvisningar för ordination.

Anvisningar för ordination

G-CSF ges enligt lokala riktlinjer.

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila och elektrolytstatus inklusive kreatinin.

Oxaliplatin - Kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom - förläng infusionstiden till 3-6 timmar.

Premedicinering (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

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.

Oxaliplatin - Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 8 mg Betapred före infusion fr om kur 1, premedicinering med kortison inför paklitaxel ger skydd även mot IRR vid oxaliplatin i denna regim, Observera! IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll oxaliplatin (månader/år). Fr o m kur 5 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) *eller* vid återintroduktion - ge fortsatt utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + behåll premedicinering som ges inför paklitaxel med antihistamin inför varje kur (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

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

Dosjustering rekommendation

Neuropatier

Om bestående neuropati WHO grad 2 (svåra parestesier och/eller lätt svaghet), dosreduceras Oxaliplatin och Paklitaxel till 75 % i följande kurer.

Om grad 3-4 toxicitet ges inte denna behandling.

Hematologisk toxicitet

Granulocyter $\geq 1,0$ och $< 1,5$ och TPK ≥ 50 och < 75 ge fulldos av substanserna dag 1 men reducera till 75 % för Gemcitabin och Paklitaxel dag 8.

Granulocyter $\geq 0,5$ och $< 1,0$ och TPK ≥ 50 ge 75 % av substanserna dag 1 men reducera till 50 % för Gemcitabin och Paklitaxel dag 8.

Granulocyter $< 0,5$ och TPK < 50 skjuts behandlingen upp.

Antiemetika

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

Biverkningar

Gemcitabin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE strålbehandling Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet.		
Andningsvägar Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.	Monitorering	
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
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 förlängsammad 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.

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.

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.

Fortsättning på nästa sida

Paklitaxel (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Kyla
Gul		Hyaluronidas
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.		

Versionsförändringar**Version 1.7**

Förtydligande i text premedicinering

Version 1.6

Tillägg IRR risk och premedicinering oxaliplatin.

Version 1.5

Uppdaterat premedicinering Paklitaxel.

Version 1.4

Lagt till filnamn

Version 1.3

Administrationstiden för Oxaliplatin förlängd till 2 timmar.

Version 1.2

Paklitaxel premedicinering har uppdaterats.

Version 1.1

Patientinfo tillagd