

## Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-13460

### Bevacizumab-CAPIRI (Bevacizumab-Kapecitabin-Irinotekan)

Diagnoskod: C18-C20

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

### Läkemedel

| Substans       | Admini-<br>strering    | Spädning                                    | Infusions-<br>tid | Grunddos/<br>admtillfälle | Beräk-<br>ningssätt | Maxdos/<br>admtillfälle | Max ack.<br>dos |
|----------------|------------------------|---|-------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Bevacizumab | Intravenös<br>infusion | 100 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 7,5 mg/kg                 | kroppsvikt          |                         |                 |
| 2. Irinotekan  | Intravenös<br>infusion | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 180 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                 |
| 3. Kapecitabin | Peroral tablett        |   |                   | 1000 mg/m <sup>2</sup>    | kroppsyta           |                         |                 |
| 4. Kapecitabin | Peroral tablett        |   |                   | 1000 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<br>22 |  |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Bevacizumab<br>Intravenös infusion<br>7,5 mg/kg            | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 2. Irinotekan<br>Intravenös infusion<br>180 mg/m <sup>2</sup> | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 3. Kapecitabin<br>Peroral tablett<br>1000 mg/m <sup>2</sup>   | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | x1 |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 4. Kapecitabin<br>Peroral tablett<br>1000 mg/m <sup>2</sup>   |    | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |

**Emetogenicitet:** Medel

#### Behandlingsöversikt

CAPIRI regimen kallas ibland för XELIRI.

### Anvisningar för regimen

#### Villkor för start av regimen

Irinotekan är kontraindicerat vid aktiv inflammatorisk tarmsjukdom eller tarmobstruktion.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin. EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

### Villkor och kontroller för administration

Sjuksköterskekontakt för kontroll av hand-fotsyndrom och GI-biverkningar efter 1 vecka kur 1, därefter enligt individuell bedömning och lokal rutin. Inför varje behandling - Blodtryck och urinsticka (proteinuri).

Urinsticka för protein (albumin):

0 till 1+: ge behandling

2 till 3+: se FASS eller lokala riktlinjer vid proteinuri.

*Bevacizumab* - Akutberedskap för infusionsreaktion. Första infusionerna ges enligt lokala rutiner, alternativt se Basfakta eller FASS.

*Irinotekan* - Ökad beredskap för akut kolinerget syndrom (exempelvis yrsel, svettningar, hypotoni, akut diarré).

*Kapecitabin* - Om första dos ges som kvälldos dag 1 avslutas med morgondos dag 15. Vid missad dos tas nästa dos enligt ordination, dvs ingen extra dos ska tas.

*Kapecitabin* Peroral tablett

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

### Anvisningar för ordination

Vid behov av tumörkrympande effekt/preoperativ konvertering kan dosen för *Irinotekan* ökas till 200-250 mg/m<sup>2</sup>.

Blodstatus inkl. neutrofila.

Villkor: Neutrofila  $\geq 1,5$  och TPK  $\geq 75$  för behandlingsstart. Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar återgått till grad 0-1.

*Irinotekan*: Premedicinering, ge subkutant Atropin 0,25 mg för att förebygga akut kolinerget syndrom. Om symtom uppstår, ge ytterligare subkutant Atropin 0,25-0,50 mg.

*Kapecitabin* Kontroll av hand-fotsyndrom och GI-biverkningar.

### Dosjustering rekommendation

*Irinotekan* - Försiktighet vid nedsatt leverfunktion. Har pat haft GI-biverkningar av grad 2 tidigare rekommenderas dosreduktion till 75%.

*Kapecitabin* -Diarré, hand-fotsyndrom och njurfunktion, se FASS.

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

### Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-5a-1-dag.-palonostetron-betametason-olanzapin>. Dag 3-15:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/>. OBS! Interaktion *Irinotekan* *Apripetant* (använd inte steg 5b).

### Övrig information

*Irinotekan* - Patienten skall informeras om att fördröjd diarré är en vanlig biverkan och erhålla anvisningar och recept på Loperamid.

*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/m<sup>2</sup>.

*Bevacizumab* ska tillfälligt sättas ut minst 4 veckor före elektiv kirurgi.

## Biverkningar

### Bevacizumab Observandum

Akut infusionsreaktion/anafylaxi

### Kontroll

Blodtryck  
Puls

### Stödande behandling

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.

Fortsättning på nästa sida

**Bevacizumab (Fortsättning)**

| Observandum   | Kontroll                  | Stödjande behandling |
|---|---------------------------|----------------------|
| <b>Tromboembolism</b><br>Kliniska prövningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).  | Radiologi                 |                      |
| <b>Hypertoni</b><br>Hypertension vid kombination med kemoterapi vanligt, osäkrare hur frekvens är vid monoterapi.<br>Behov av adekvat antihypertensiv behandling. Permanent utsättning Bevacizumab om okontrollerbar hypertoni trots behandling, eller vid hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.                         | Blodtryck                 |                      |
| <b>Hjärttoxicitet</b><br>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><br>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).   | Njurfunktion<br>U-albumin |                      |
| <b>Sämre sårhäkning</b><br>Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.  |                           |                      |
| <b>CNS påverkan</b><br>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><br>Förstoppning, diarré, buksmärta, stomatit och rektal blödning anges som vanligt vid kombination med kemoterapi.<br>Tarmperforationer finns rapporterade, ökad risk efter tidigare strålning mot området eller inflammatoriska processer i buken. Även fistelbildning finns rapporterat.         | Biverkningskontroll       |                      |
| <b>Övrigt</b><br>Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.  |                           |                      |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).  |                           |                      |

**Irinotekan**

| Observandum   | Kontroll      | Stödjande behandling     |
|---|---------------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.<br>Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext.  | Blodvärden    | Enligt lokala riktlinjer |
| <b>CAVE tarmobstruktion</b><br>Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.  |               |                          |
| <b>Kolinergt syndrom</b><br>Kolinergt syndrom vanligt, inkluderar tidig diarré och en varierande symtombild med svettningar, bukkramper, mios och salivering. Injektion Atropin 0,25 mg ges subkutant profylaktiskt. Dosen kan upprepas.        |               | Atropin                  |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Fördröjd diarré vanlig, kan bli uttalad och till och med livshotande. Loperamid ges som behandling, se FASS alternativt lokal instruktion, dock ges inte Loperamid som profylax.                            |               | Hydrering<br>Loperamid   |
| <b>Levertoxicitet</b><br>Förhöjda transaminaser och bilirubin förekommer. Förhöjt bilirubin ökar risk för hematologisk toxicitet. Irinotekan ska inte ges till patienter med ett bilirubinvärde >3 gånger det övre normalvärdet.                | Leverfunktion |                          |
| <b>Andningsvägar</b><br>Interstitiell lungsjukdom finns rapporterat, ovanligt. Användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors ses som möjliga riskfaktorer för utveckling av interstitiell lungsjukdom. |               |                          |
| <b>Extravasering</b><br>Klassas som irriterande vid extravasering. Spolning av infusionsstället för utspädning. Följ instruktion för lokal behandling med kyla.   |               |                          |
| <b>Övrigt</b><br>Patienter som är långsamma metaboliserare av UGT1A1, såsom patienter med Gilberts syndrom löper ökad risk för svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan, se FASS.   |               |                          |

Fortsättning på nästa sida

**Irinotekan (Fortsättning)**

| <b>Observandum</b>  | <b>Kontroll</b> | <b>Stödjande behandling</b> |
|---|-----------------|-----------------------------|
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>   |                 |                             |
| Metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4.   |                 |                             |
| Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare och Irinotekan medför risk för ökad exponering av Irinotekan och/eller dess aktiva metabolit och därmed ökade farmakodynamiska effekter och bör därför undvikas. (Exempel på potenta CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, proteashämmare, klaritromycin, erytromycin, telitromycin.)        |                 |                             |
| Samtidig administrering av andra CYP3A4-hämmare (ej potenta) och Irinotekan kan medföra ökad koncentration av Irinotekan och därmed ökad risk för toxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är; aprepitant, fosaprepitant, krizotinib och idelalisib)   |                 |                             |
| Samtidig administrering av UGT1A1-hämmare och Irinotekan ger risk för ökad exponering av Irinotekans aktiva metabolit, vilket bör beaktas om det ej kan undvikas. (Exempel på UGT1A1-hämmare är: atazinavir, ketokonazol, regorafenib.)   |                 |                             |
| Samtidig administrering av potenta inducerare av CYP3A4 och Irinotekan medför risk för minskad exponering för Irinotekan och/eller dess aktiva metabolit och därmed minskade farmakodynamiska effekter och bör därför undvikas. (Exempel på potenta CYP3A4- och/eller UGT1A1 inducerare är: rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller apalutamid och Johannesört.) |                 |                             |
| Samtidig administrering av neuromuskulära blockerare och Irinotekan ger risk för interaktion eftersom Irinotekan motverkar kolinesterasaktivitet, se FASS.  |                 |                             |

**Kapcitabin**

| <b>Observandum</b>  | <b>Kontroll</b>     | <b>Stödjande behandling</b> |
|---|---------------------|-----------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>   | Blodvärden          | Enligt lokala riktlinjer    |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.  |                     |                             |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>  | Biverkningskontroll | Hydrering<br>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.  |                     |                             |
| <b>Slemhinnetoxicitet</b>   |                     |                             |
| Stomatit.   |                     |                             |
| <b>Hjärttoxicitet</b>   |                     |                             |
| Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nyttillkomna hjärtbesvär bör utredas.  |                     |                             |
| <b>Hudtoxicitet</b>   | Biverkningskontroll | Mjukgörande hudkräm         |
| Hand- och fotsyndrom. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Se FASS angående åtgärder vid respektive toxicitetsgrad.  |                     |                             |
| <b>Övrigt</b>   |                     |                             |
| DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemiddelsverket 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. Fordelaktigt 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/>

**Versionsförändringar**

**Version 1.4**  
stavfel

**Version 1.3**

ny antiemetikalänk

**Version 1.2**

tillägg antiemetikaregim steg 1 fr om dag 3

**Version 1.1**

patinfo

**Version 1.0**

Regimen fastställdes.