

## Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-2890

### Bevacizumab-FOLFIRI 14 dagar (Bevacizumab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Irinotekan)

Diagnoskod: C 18-20

Kurintervall: 14 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.	5 mg/kg	kroppsvikt		
2. Irinotekan	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	180 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Fluorouracil Bärbar infusionspump	Intravenös infusion	Specialspädning	46 tim.	2400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Bevacizumab Intravenös infusion 5 mg/kg	x1														
2. Irinotekan Intravenös infusion 180 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1														
5. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m <sup>2</sup>	→	→	*												

\* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Medel

### 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 Fluorouracil.

**Villkor och kontroller för administration**

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

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.

*Irinotekan* - Var observant på akut kolinerget syndrom (exempelvis yrsel, svettningar, hypotoni, akut diarré).

**Anvisningar för ordination**

Denna regimen kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m<sup>2</sup> eller 200 mg/m<sup>2</sup>.

Blodstatus inkl. neutrofila. Neutrofila  $\geq 1,5$  och TPK  $\geq 75$ . Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar ha återgått till grad 0-1.

*Irinotekan* - premedicinering: ge subkutant Atropin 0,25 mg mot akut kolinerget syndrom 30 minuter före *Irinotekan*. Dosen kan upprepas.

**Dosjustering rekommendation**

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

Har patienten haft GI-biverkningar av grad 2 tidigare rekommenderas dosreduktion till 75% av *Irinotekan* och Fluorouracil.

**Antiemetika**

Förslag enligt stöddokument: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-5a-1-dag.-palonostetron-betametason-olanzapin> OBS! Interaktion *Irinotekan* Aprepitant steg 5b

**Övrig information**

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

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

*Fluorouracil* ges via bärbar infusionspump avsedd att ges under 46 timmar, t.ex Baxter Infusor eller Homepump.

**Biverkningar****Bevacizumab  
Observandum**

**Akut infusionsreaktion/anafylaxi**

**Kontroll**

Blodtryck  
Puls

**Stödjande 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.

**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.

Fortsättning på nästa sida

**Bevacizumab (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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.		
<b>CNS påverkan</b>	Radiologi	
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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	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.		
<b>Övrigt</b>		
Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Irinotekan**

<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.		
Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext.		
<b>CAVE tarmobstruktion</b>		
Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.		
<b>Kolinergt syndrom</b>		Atropin
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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		Hydrering Loperamid
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.		
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion	
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.		
<b>Andningsvägar</b>		
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>		
Klassas som irriterande vid extravasering. Spolning av infusionsstället för utspädning. Följ instruktion för lokal behandling med kyla.		
<b>Övrigt</b>		
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: ataznavir, 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.		

**Kalciumfolinat (vattenfritt)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter. Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.		

**Fluorouracil**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Blodvärden		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Diarré vanligt.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
<b>Hjärttoxicitet</b>		
EKG		
EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.		
<b>Övrigt</b>		
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.		

Fortsättning på nästa sida

**Fluorouracil (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.		
Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		

**Fluorouracil Bärbar infusionspump**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Diarré vanligt.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Mukositis (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.		
<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.		
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.		
Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		

**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/>

**Versionsförändringar****Version 2.5**  
stavfel**Version 2.4**  
ny antiemetikalänk**Version 2.3**  
antiemetika**Version 2.2**  
Lagt till referens.**Version 2.1**  
Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test DPD-aktivitet.**Version 2.NA**  
Villkor och kontroller för administration - förenklad information för de första infusionerna: Första infusionerna ges enligt lokala rutiner, alternativt se Basfakta eller FASS.