Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-9185

Cetuximab-Enkorafenib

Diagnoskod: C18-C20
Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cetuximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	500 mg/m^2	kroppsyta		
2. Enkorafenib	Peroral kapsel			300 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Cetuximab Intravenös infusion 500 mg/m^2	x1														
2. Enkorafenib Peroral kapsel 300 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	

Emetogenicitet: Låg

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Metastaserad kolorektal cancer med BRAF V600E mutation.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin och magnesium.

EKG med fokus QTcF-tid, se riskfaktorer i anvisningar nedan.

Villkor och kontroller för administration
Cetuximab i kur 1 bör administreras långsamt, rekommenderad infusionstid är 2 timmar. Därefter är rekommenderad infusionstid 60 minuter.

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion, särskilt vid första infusionen. Vid infusionsrelaterad överkänslighetsreaktion sänks infusionshastigheten, se FASS.

Kontroll av blodtryck och puls inför start och 15 minuter efter start av infusion kur 1 och 2.

Enkorafenib: Om en dos missats ska den endast tas om det är mer än 12 timmar kvar till nästa planerade dos. Vid kräkning tas ingen extra dos. Ta nästa dos enligt schema. Samtidigt intag av grapefruktjuice ska undvikas. Vid sväljsvårigheter kan kapslarna tömmas. Se basfakta för hantering.

Kontroll av biverkningar; hudtoxicitet, synrubbningar, elektrolytstatus särskilt magnesium.

Enkorafenib Peroral kapsel
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Anvisningar för ordination
Blod- lever- och elektrolytsatus inkl magnesium och kreatinin inför varje cykel.

EKG inför start, cykel 3 och därefter var 3:e månad eller vid behov för QTc- tid kontroll. QT-tid korrigeras enligt Fridericias formel, QTcF - för kalkylator se
https://ekg.nu/verktyg/qt-tid-qtc-tid-korrigerad-qt-tid-och-forlangd-qt-tid-qt-forlangning-pa-ekg/ .

Risk för QT- förlängning; riskfaktorer (t.ex. avvikande elektrolytvärden, hjärtsvikt och bradyarytmier) bör vara under kontroll innan behandlingen sätts in och under behandlingen.

Enkorafenib - Vid QTcF > 500 ms och samtidigt ökning med > 60 ms från värdet före behandling ska enkorafenib sättas ut permanent.

Vid QtcF > 500 ms och förändring med </= 60ms från värdet före behandling ska enkorafenib pausas, kan återupptas med reducerad dos när QTcF är </= 500 ms. Enkorafenib ska sättas ut om QTcF >500ms uppstår mer än en gång.

Cetuximab - Premedicinering med Betapred 8 mg (intravenöst eller peroralt) och desloratadin 10 mg. Om de två första kurerna går bra kan dosen Betapred halveras eller sättas ut.

Hudtoxicitet: Fuktgivande kräm rekommenderas. Förskrivning av kräm hydrokortison 1% för tidig lokal applikation vid behov. För anti-inflammatorisk effekt i huden bör profylaktiskt perorala tetracykliner övervägas, sätts ut efter 6-8 veckor om dermatit uteblivit, eller om mycket lindriga besvär.

Dosjustering rekommendation
Uppehåll och/ eller dosjusteringar kan bli nödvändiga för att hantera biverkningar som särskilt berör hud, ögonbiverkningar, avvikande levervärden. QTc förlängning kan hanteras genom dosminskning, uppehåll eller utsättning av behandlingen, med korrigering av avvikande elektrolytvärden och kontroll av riskfaktorer, se FASS.

Om något av läkemedlen sätts ut ska även det andra sättas ut.

Cetuximab - Vid intolerabel eller allvarlig hudreaktion (>/= grad 3) avbryts behandlingen tillfälligt eller permanent, se
https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20060320000016#:~:text=Cetuximab%20anv%C3%A4nds%20i%20kombinati

Enkorafenib - *D*ossänkning sker i två steg; 300 mgX1 till 225 mgX1 till 150 mgX1. Se
https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20170731000083#dosage för kolorektalcancer tabell 2, samt rekommendationer för dosjustering tabell 3 och 4. Efter dossäkning av enkorafenib p g a QTcF >/= 500msek eller p g a ögontoxicitet (retinit, uveit) >/= grad 2, ska enkorafenibdosen inte ökas på nytt.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument: :
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/ OBS! Undvik dubbla doser kortison. Om premedicinering kortison ges av annat skäl, minska/ta bort betapred i antiemetikaregim.

Övrig information
Enkorafenib (Braftovi) finns som kapslar 75 mg och 50 mg. Startdos 300 mg X1 innebär intag av 4 kapslar (75 mg) per gång.

Biverkningar

Cetuximab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Monitorering	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Infusionsrelaterade reaktioner förekommer, kan bli allvarliga.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Mjukgörande hudkräm Solskydd Kortikosteroid Infektionsbehandling/profylax
Hudbesvär mycket vanligt, oftast milda, men uttalade besvär förekommer. Acneliknande utslag mycket vanligt. Utslag, torr hud, klåda och nagelbesvär (exempelvis paronyki/nagelbandsinfektion) vanligt. Enstaka rapporter om allvarliga hudreaktioner. Behov mjukgörande kräm. Undvik solexponering. Överväg profylaktisk tetracykliner och mild kortisonkräm, se FASS. Om uttalade besvär eventuellt uppehåll i behandling, dosjustering eller utsättning, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré, illamående och kräkning vanligt.		

Fortsättning på nästa sida

Cetuximab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Elektrolytrubbning	Elektrolyter	

Hypomagnesemi vanligt. Tros bero på ökad förlust i urin pga att EGFR hämningen skulle kunna påverka återresorptionen av magnesium. Reversibel vid utsättning.

Hypokalemi till följd av diarré finns rapporterat. Hypokalcemi kan förekomma.

Kontroll av elektrolyter, eventuellt behov av elektrolyttillförsel.

Ögonpåverkan Biverkningskontroll

Vid tecken på keratit skall ögonläkare konsulteras. Behandling kan behöva avbrytas. Försiktighet hos patienter med anamnes på keratit, ulcerös keratit eller mycket torra ögon.

Extravasering

Grön

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Enkorafenib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	

Anemi vanligt vid kombinationsbehandling med Binimetinib, oftast grad 1-2, men kan nå grad 3-4.

Blödning vanligt vid kombinationsbehandling med Binimetinib, (exempel hematuri, rektalblödning eller gastrointestinal blödning) oftast grad 1-2, men kan nå grad 3-4. Om grad 3 och mer skall behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning ske, se FASS.

Tromboembolism

Tromboembolism förekommer vid kombinationsbehandling med Binimetinib.

Ögonpåverkan

Uveit har rapporterats. Ögonpåverkansrisk ökar vid kombinationsbehandling med Binimetinib, då även bland annat synnedsättning, makulaödem och näthinneavlossning förekommer, se basfakta Binimetinib. Kontroll av ögonsymtom skall göras under behandling med Enkorafenib.

Hjärttoxicitet EKG

QT-förlängning har rapporterats i enstaka fall. Kontroll och eventuell korrigering av elektrolyter (magnesium, kalium) före behandlingsstart. Andra riskfaktorer för QT-förlängning som hjärtsvikt och bradyarytmier bör vara under kontroll före behandlingsstart. EKG ska kontrolleras före behandlingsstart och under behandling.

VK-funktion kan minska vid kombinationsbehandling med Binimetinib, varför kontroll VK-funktion före och under denna kombinationsbehandling. Eventuellt behov av dosreduktion, tillfälligt uppehåll eller utsättning, se FASS.

Hypertoni Blodtryck

Hypertoni förekommer vid kombinationsbehandling med Binimetinib.

Gastrointestinal påverkan

Illamående, kräkningar och förstoppning mycket vanligt. Nedsatt aptit vanligt. Pankreatit har rapporterats. Vid kombinationsbehandling med Binimetinib är även diarré och buksmärta mycket vanligt.

Levertoxicitet Leverfunktion

Förhöjningar av levervärden (ALAT, ASAT) vanligt, kan nå grad 3-4. Levervärden ska kontrolleras före behandlingsstart och under behandling med Enkorafenib. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Hudtoxicitet Biverkningskontroll

PPE (hand och fot syndrom), hyperkeratos (hudförtjockning), utslag, torr hud och klåda mycket vanligt. Alopeci (håravfall) vanligt. Acneiform dermatit har rapporterats vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Ljuskänslighet förekommer. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Övrigt

Muskelvärk, ledvärk och ryggvärk vanligt. Förhöjning av CK (kreatininkinas) förekommer och rabdomyolys finns rapporterat vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Kontroll av CK före behandlingsstart och under kombinationsbehandling med Binimetinib. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Övrigt

Trötthet / fatigue mycket vanligt. Huvudvärk, yrsel och feber vanligt. Sömnbesvär.

CNS påverkan Biverkningskontroll

Perifer neuropati vanligt. Facialispares (halvsidig ansiktsförlamning) förekommer. Eventuellt behov av dosreduktion, uppehåll eller utsättning, se FASS.

Njurtoxicitet Njurfunktion

Förhöjning av kreatinin vanligt, både vid endast behandling med Enkorafenib och vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Njursvikt har rapporterats, dock oftast vid samtidig annan riskfaktor som dehydrering, diabetes eller hypertoni.

Fortsättning på nästa sida

Enkorafenib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Övrigt

Nya primära maligniteter förekommer, både vid endast behandling med Enkorafenib och vid kombinationsbehandling med Binimetinib. Nya kutana maligniteter medför hudkontrollbehov före, under och 6 månader efter avslutad behandling. Icke kutana maligniteter har rapporterats och medför behov av CT-thorax-buk, anal och gynekologisk undersökning, se FASS.

Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas, då koncentration och exponering för Enkorafenib då ökar, med ökad toxicitetsrisk som följd. (Exempel på potenta CYP3A4-hämmare är bl.a. ritonavir, itrakonazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol och grapefruktjuice.)

Samtidig administrering med måttlig CYP3A4-hämmare ska ske med försiktighet, då koncentration och exponering för Enkorafenib kan öka. (Exempel på måttliga CYP3A4-hämmare är bl.a. amiodaron, erytromycin, flukonazol, diltiazem, amprenavir och imatinib.)

Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare är ej studerad., men en minskning av koncentration och exponering för Enkorafenib är sannolik , med minskad effekt av Enkorafenib som följd. (Exempel på måttliga eller potenta CYP3A4-inducerare är bl.a. karbamazepin, rifampicin, fenytoin och Johannesört.)

Enkorafenib både hämmar och inducerar CYP3A4, varför samtidig användning av substanser som är substrat till CYP3A4 (t.ex. hormonella preventivmedel) bör ske med försiktighet, då både ökad toxicitet eller lägre effekt kan bli följden.

Enkorafenib hämmar UGT1A1, varför samtidig användning av substanser som är substrat till UGT1A1 (t.ex. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) bör ske med försiktighet på grund av risk för ökad exponering för dessa substanser. Dock har det ej kunnat bevisas någon effekt på Binimetinibexponering.

Samtidig administrering av substanser som är substrat till de renala transportproteinerna OAT1, OAT3, OCT2 (t.ex. furosemid och penicillin) eller substanser som är substrat till de hepatiska transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (t.ex. atorvastatin och bosentan) eller substrat till BCRP (t.ex. metotrexat och rosuvastatin) eller substrat till P-gp (t.ex. posakonazol) ska ske med försiktighet på grund av risk för ökad exponering för dem till följd av att Enkorafenib kan potentiellt hämma transportproteinerna.

Graviditetsvarning

Enkorafenib kan minska effekt av hormonella preventivmedel, varför en effektiv ickehormonell preventivmetod bör användas som tillägg eller alternativ till hormonella preventivmedel, se FASS.

Referenser

Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer
Kopetz et al. (2019) Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer; N Engl J Med 2019; 381:1632-1643

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908075?query=recirc_curatedRelated_article

Versionsförändringar

Version 1.7
ny antiemetikalänk

Version 1.6
Information om hantering vid sväljsvårigheter.

Version 1.5
Förtydligande i anvisningar inför ord. och dosjustering (QTcF, utsättning) samt dossteg. Enl FASS.

Version 1.4
Förtydligande i anvisningar ang EKG kontroll och QTc-tid.

Version 1.3
antiemetika

Version 1.2
Stavning.

Version 1.1
Lagt till patientinformationen.

Version 1.0
Regimen fastställdes