

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-1931

Cetuximab-FOLFIRI 14 dagar (Cetuximab-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. Cetuximab | Intravenös infusion | 500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 500 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 2. Irinotekan | Intravenös infusion | 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 180 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 3. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Intravenös infusion | 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 400 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 4. Fluorouracil | Intravenös injektion | Ingen spädning | 3 min. | 400 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump | Intravenös infusion | Ingen spädning | 46 tim. | 2400 mg/m ² | kroppsyta | | |

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. Irinotekan Intravenös infusion 180 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m ² | → | → | * | | | | | | | | | | | | |

* 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-, leverstatus, kreatinin och elektrolyter speciellt magnesium. EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

Villkor och kontroller för administration

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

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 infusionsrelaterade överkänslighetsreaktion sänks infusionshastigheten, se FASS.

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

Kontroll av biverkningar; hudtoxicitet.

Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl. neutrofila. Magnesium kontrolleras var 4:e vecka - risk för hypomagnesemi. Neutrofila $\geq 1,5$ och TPK ≥ 75 . Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar ha återgått till grad 0-1.

Denna regim kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m² eller 200 mg/m².

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

Cetuximab - Risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR. Premedicinering med kortison och antihistamin, t ex Betapred 8 mg iv/po och Desloratadin 5-10 mg, minst en timme före start varje kur. Om de två första kurerna går bra kan dosen Betapred halveras eller sättas ut.

Hudtoxicitet; Profylaktisk användning av perorala tetracykliner (6-8 veckor) och topikal applicering av fuktgivande 1 % hydrokortisonkräm bör övervägas.

Dosjustering rekommendation

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

Cetuximab - Vid allvarliga (\geq grad 3) fall av hudreaktioner avbryts behandlingen tillfälligt eller permanent, se FASS

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=20060320000016#caution>.

Antiemetika

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

Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim eller ingående i regimen på annat sätt) välj den högsta av de olika doserna.

Övrig information

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

| 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. | | |

Fortsättning på nästa sida

Cetuximab (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|--|---------------------|----------------------|
| Gastrointestinal påverkan Diarré, illamående och kräkning vanligt. | | |
| Elektrolytrubbning 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. | Elektrolyter | |
| Ögonpåverkan Vid tecken på keratit skall ögonläkare konsulteras. Behandling kan behöva avbrytas. Försiktighet hos patienter med anamnes på keratit, ulcerös keratit eller mycket torra ögon. | Biverkningskontroll | |
| Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). | | |

Irinotekan

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|--|---------------|--------------------------|
| Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext. | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| CAVE tarmobstruktion Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd. | | |
| Kolinergt syndrom 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 |
| Gastrointestinal påverkan 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 Loperamid |
| Levertoxicitet 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 | |
| Andningsvägar Interstitiell lungsjukdom finns rapporterat, ovanligt. Användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors ses som möjliga riskfaktorer för utveckling av interstitiell lungsjukdom. | | |
| Extravasering Klassas som irriterande vid extravasering. Spolning av infusionsstället för utspädning. Följ instruktion för lokal behandling med kyla. | | |
| Övrigt 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. | | |
| Interaktionsbenägen substans 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, itraconazol, 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. | | |

Fortsättning på nästa sida

Irinotekan (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------|----------|----------------------|
|-------------|----------|----------------------|

Kalciumfolinat (vattenfritt)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------|----------|----------------------|
|-------------|----------|----------------------|

Akut infusionsreaktion/anafylaxi Biverkningskontroll
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.

Övrigt

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.

Övrigt

Biverkningskontroll

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.

Interaktionsbenägen substans

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

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------|----------|----------------------|
|-------------|----------|----------------------|

Hematologisk toxicitet Blodvärden
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.

Gastrointestinal påverkan

Diarré vanligt.

Slemhinnetoxicitet

Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.

Hjärttoxicitet

EKG

EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.

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.

Extravasering

Kyla

Gul

Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.

Fluorouracil Bärbar infusionspump

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------|----------|----------------------|
|-------------|----------|----------------------|

Hematologisk toxicitet Blodvärden
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Gastrointestinal påverkan

Diarré vanligt.

Slemhinnetoxicitet

Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.

Hjärttoxicitet

EKG

EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil Bärbar infusionspump (Fortsättning)

Observandum

Kontroll

Stödjande behandling

Övrigt

DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läke medelsverket 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.

Extravasering

Kyla

Gul

Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.

Referenser

Pfeiffer et al. Biweekly cetuximab and irinotecan

Pfeiffer et al, Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil; Annals of Oncology

Volume 19, Issue 6, June 2008, Pages 1141-1145.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419415998>

Tabernero et al Cetuximab every 2 weeks

Tabernero et al, Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration?; The Oncologist, Volume 13, Issue 2, February 2008, Pages 113–119,

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18305055/>

Cetuximab plus irinotecan administered biweekly with reduced infusion time to heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer and related RAS and BRAF mutation status

Jensen et al. Cetuximab plus irinotecan administered biweekly with reduced infusion time to heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer and related RAS and BRAF mutation status. Int J Cancer. 2020 Dec 17.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336394/>

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 1.11

stavfel

Version 1.10

ny antiemetikalänk

Version 1.9

Preparatval för premedicinering ändrad.

Version 1.8

antiemetika

Version 1.7

antieemtika

Version 1.6
antieemtika**Version 1.5**
Justerat information om cetuximab vid allvarliga hudreaktioner.**Version 1.4**
uppdaterad länk**Version 1.3**
Lagt till referens.**Version 1.2**
Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test av DPD-aktivitet.**Version 1.1**
Lagt till referenser.