

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-1932

Cetuximab-Irinotekan 14 dagar

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. Irinotekan	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	180 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														

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.

Villkor och kontroller för administration

Irinotekan - Ökad beredskap för 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 återgått till grad 0-1.

Irinotekan - Premedicinering, ge subkutant Atropin 0,25 mg mot akut kolinerget syndrom. Om symtom uppstår, ge ytterligare subkutant Atropin 0,25-0,50 mg.

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

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

Cetuximab - Vid allvarliga (\geq grad 3) fall av hudreaktioner avbryts behandlingen tillfälligt eller permanent, se FASS <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=2006032000016#caution>.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-4-1d/>. 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.

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.		
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		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Irinotekan	Kontroll	Stödande behandling
Observandum		
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.		

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>

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/>

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/>

Versionsförändringar**Version 1.8**

stavfel

Version 1.7

ny antiemetikalänk

Version 1.6

Preparatval för premedicinering ändrad.

Version 1.5

antiemetika

Version 1.4

antiemetika

Version 1.3

Justerat information om cetuximab vid allvarliga hudreaktioner.

Version 1.2

uppdaterad länk

Version 1.1

Lagt till referenser.