

# Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-1907

## FLIRI (Fluorouracil-Kalciumfolinat-Irinotekan)

Diagnoskod: C18-C20

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Irinotekan	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	180 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	60 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. Irinotekan Intravenös infusion 180 mg/m <sup>2</sup>	x1														
2. Fluorouracil Intravenös injektion 500 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1													
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 60 mg/m <sup>2</sup>	x1	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. EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

#### Villkor och kontroller för administration

Paustiden mellan Fluorouracil och Kalciumfolinat är ungefärlig.

#### Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl. neutrofila. Kontroll av GI-biverkningar.

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

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

#### Dosjustering rekommendation

Har patienten haft GI-biverkningar av grad 2 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

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

## Biverkningar

<b>Irinotekan</b> <b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>CAVE tarmobstruktion</b> Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.		
<b>Kolinergt syndrom</b> 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> 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
<b>Levertoxicitet</b> 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> 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.		
<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.		

<b>Fluorouracil</b> <b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Fortsättning på nästa sida

**Fluorouracil (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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 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.		

**Kalciumfolinat (vattenfritt)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Biverkningskontroll		
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.		
Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m <sup>2</sup> ) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat).		
<b>Övrigt</b>		
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.		
<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.		

**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**

ny antiemetikalänk

**Version 1.3**

antiemetika

**Version 1.2**

Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test DPD-aktivitet. Lagt till referens.

**Version 1.1**

Villkor för start av regimen - lagt till: EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.