Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-2139

Panitumumab-FOLFIRI

(Panitumumab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Irinotekan)
Diagnoskod: C18-C20
Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Panitumumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	6 mg/kg	kroppsvikt		
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	Specialspädning	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. Panitumumab Intravenös infusion 6 mg/kg	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
Innan behandling påbörjas måste vildtyp RAS (KRAS och NRAS) ha påvisats.

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
Panitumumab - Rekommenderad infusionstid är cirka 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl, kan efterföljande infusioner ges över 30 till 60 minuter.

Vid administrering ska pvc-fritt inf aggregat med in-line filter 0,22 mikrom användas.

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion, särskilt vid första infusionen. Vid infusionsrelaterade överkänslighetsreaktion sänks infusionshastigheten.

Kontroll av biverkningar; hudtoxicitet.

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

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

Blodstatus inkl. neutrofila.Magnesium kontrolleras var 4:e vecka - risk för hypomagnesemi. Neutrofila $\geq$ 1,5 och TPK $\geq$ 75.

Irinotekan - Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar ha återgått till grad 0-1. 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.

Panitumumab - Hudtoxicitet: Profylaktisk användning av perorala tetracykliner (6-8 veckor) och topikal applicering av fuktgivande 1% hydrokortisonkräm bör övervägas. Solljus förvärrar hudreaktionerna varför solskyddskräm och huvudbonad samt begränsad solexponering rekommenderas.

Dosjustering rekommendation
Panitumumab - Vid allvarliga ($\geq$ grad 3) fall av hudreaktioner avbryts behandlingen tillfälligt eller permanent, se FASShttps://www.fass.se/LIF/product?nplId=20060629000021&userType=0#dosage.

Har pat ienten 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 Apripetant steg 5b

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

Panitumumab - Doser mindre än eller lika med 1000 mg blandas i 100 ml isoton Natriumklorid. Doser över 1000 mg blandas i 150 ml. Koncentrationen av Panitumumab ska inte överstiga 10 mg/ml.

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

Biverkningar

Panitumumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Rapporter finns om infusionsrelaterade reaktioner.		
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

Panitumumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan		
Illamående, diarré och kräkning vanligt. Buksmärta och förstoppning förekommer också.		
Elektrolytrubbning	Elektrolyter	
Hypomagnesemi vanligt, kan bli uttalad. Kan vara fördröjd, upp till 8 v efter avslutad behandling, dock reversibel. Hypokalemi förekommer.		
Kontroll av elektrolyter, eventuellt behov av elektrolyttillförsel.		
Ögonpåverkan		
Keratit har rapporterats. Vid tecken på keratit (akut eller förvärrad ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och, eller röda ögon) skall ögonläkare konsulteras. Behandling med Panitumumab 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).		

Irinotekan

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext.		
CAVE tarmobstruktion		
Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.		
Kolinergt syndrom		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.		
Gastrointestinal påverkan		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.		
Levertoxicitet	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.		
Andningsvägar		
Interstitiell lungsjukdom finns rapporterat, ovanligt. Använding av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors ses som möjliga riskfaktorer för utveckling av interstitiell lungsjukdom.		
Extravasering		Kyla
Gul		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Spolning av infusionsstället för utspädning. Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Irinotekan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

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, 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.

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 gastrointestinal 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 koncentrationsvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Fluorouracil

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

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

Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nytillkomna hjärtbesvär bör dock alltid utredas, oavsett om tidigare hjärtfrisk. Fatala fall har rapporterats. Normal hjärtutredning utesluter inte hjärttoxicitetshändelse, då Troponin, NT-proBNP och EKG inte är säkert tillförlitliga i bedömning av hjärttoxicitet vid fluoropyrimidinbehandlingar. Se referens basfakta.

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil (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 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 **Gul** 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.		Kyla

Fluorouracil Bärbar infusionspump

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Gastrointestinal påverkan Diarré vanligt.		
Slemhinnetoxicitet Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
Hjärttoxicitet Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nytillkomna hjärtbesvär bör dock alltid utredas, oavsett om tidigare hjärtfrisk. Fatala fall har rapporterats. Normal hjärtutredning utesluter inte hjärttoxicitetshändelse, då Troponin, NT-proBNP och EKG inte är säkert tillförlitliga i bedömning av hjärttoxicitet vid fluoropyrimidinbehandlingar. Se referens basfakta.	EKG	
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 **Gul** 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.		Kyla

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 1.5
stavfel

Version 1.4
ny antieemetikalänk

Version 1.3
antiemetika

Version 1.2
Justerat information om allvarliga hudreaktioner med panitumumab.

Version 1.1
Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test DPD-aktivitet. Lagt till referens.