

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-3997

FOLFIRINOX

(Fluorouracil-Irinotekan-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)

Diagnoskod: C18-C20

Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

| Substans | Admini- strering | Spädning | Infusions- tid | Grunddos/ admtillfälle | Beräk- ningssätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|-------------------------|---|-------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Oxaliplatin | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 60 min. | 85 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. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 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

Behandlingsöversikt

Vid neoadjuvant behandling bör behandling ges med G-CSF-stöd från kur 1.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Irinotekan är kontraindicerat vid aktiv inflammatorisk tarmsjukdom eller tarmobstruktion.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin. Kardiell riskbedömning (övertväg 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 kolinernt syndrom (exempelvis yrsel, svettningar, hypotoni, akut diarré).

Oxaliplatin - Akutberedskap för infusionsreaktion (IRR). Risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). För premedicinering se Anvisningar för ordination.

Anvisningar för ordination

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

Blodstatus inkl. neutrofila. Neutrofila >1,5 och TPK >75. Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar ha återgått till grad 0-1.

Oxaliplatin - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom, förläng infusionstiden till 2-6 timmar.

Premedicinering:

Oxaliplatin - Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 6-8 mg Betapred ca 60 min före infusion från kur 1, tillägg av antihistamin kan övervägas enl lokal rutin.

Observera: IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år): Fr o m kur 6-7 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion - ge fortsättningsvis utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering och i antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

Irinotekan - ge subkutan Atropin 0,25 mg mot akut kolinernt syndrom 30 minuter före Irinotekan. Dosen kan upprepas.

Dosjustering rekommendation

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

Vid uttalade parestesier med smärta och /eller funktionsstörning som kvarstår vid start av följande kur, bör Oxaliplatin ej ges.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/>

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

Oxaliplatin**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Akut infusionsreaktion/anafylaxi**Puls
BlodtryckAkutberedskap
Kortikosteroid
Antihistamin

Omedelbar reaktion, trolig IgE medierad, icke dosrelaterad, oftast inom första timmen av infusion, kan ske vilken kur som helst, (dock finns uppgift median kur 7). Finns rapporter om kardiell kollaps och dödsfall. Övervakning. Vid anafylaxi, avbryt infusion, behandla reaktionen, återinsättning kontraindicerat vid anafylaxi.

Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS.

Fördröjd reaktion ovanligt, oklar mediering, oftast inom 24 timmar efter infusion (enl FASS upp till dagar), oftast efter många kurer (UptoDate angivet medeltal 17 kurer) inkluderar trombocytopeni, hemolytisk anemi och/eller njurpåverkan/njursvikt.

Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate:

Infusionstid (förlängd infusionstid möjligen lägre risk), tidigare oxaliplatin exponering, långt oxaliplatinfritt intervall (dvs ökad risk vid återintroduktion, oklar tidsgräns), högre eosinofil nivå som utgångsvärde, låg dos kortison premedicinering (oklar dosgräns), korsreaktion mellan olika platinasubstanser kan ske, dvs tidigare platinaexponering som riskfaktor.

Hematologisk toxicitet

Blodvärden

Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Neuropati

Biverkningskontroll

Akut neurosensorisk manifestation mycket vanlig med övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi i extremiteter, ibland med motoriska symtom i tillägg, ofta i samband med exponering för kyla. Ovanlig symtomdel av denna akuta form är faryngylaryngeal dysestesi med obehag i svalget. Eventuellt behov av förlängsammad infusionshastighet, se FASS.

Dessutom i relation till kumulativ dos uppträder sensorisk perifer neuropati med stickningar, domningar och smärta. Oftast reversibla, men kan först förvärras flera månader efter utsatt behandling. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur. Eventuellt dosjusteringsbehov, se FASS.

Extravasering**Gul**

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

Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.

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 påverkanHydrering
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. 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.

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: 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. | | |

Kalciumfolinat (vattenfritt)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|-----------------|-----------------------------|
| Akut infusionsreaktion/anafylaxi | | |
| 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 | | |
| 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. | | |

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|--|----------|----------------------|
| 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 | Enligt lokala riktlinjer |
| 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. | | |
| 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**Ychou et al. FOLFIRINOX phase II study**

www.regimbiblioteket.se/dokument/Ychou%20et%20al.%20FOLFIRINOX.pdf

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/var-dutveckling/2021/08/fordelaktigt-med-genetisk-analys-fore-behandling-med-5-fluorouracil/>

Versionsförändringar**Version 2.5**

ny antiemetikalänk

Version 2.4

Förtydligande i text premedicinering

Version 2.3

Tillägg IRR risk och premedicinering oxaliplatin.

Version 2.2

antiemetika

Version 2.1

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

Version 2.0

Ordningen för hur de ingående substanserna ges har ändrats. Oxaliplatin ges först och därefter Irinotekan parallellt med Kalciumfolinat.