

## Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-2139

### Panitumumab-FOLFIRI (Panitumumab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Irinotekan)

Diagnoskod: C18-C20

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	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 <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Fluorouracil Bärbar infusionspump	Intravenös infusion	Ingen spädning	46 tim.	2400 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. Panitumumab Intravenös infusion 6 mg/kg	x1														
2. Irinotekan Intravenös infusion 180 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1														
5. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m <sup>2</sup>	→	→	*												

\* 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 kolinerget syndrom (exempelvis yrsel, svettningar, hypotoni, akut diarré).

### Anvisningar för ordination

Denna regim kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m<sup>2</sup> eller 200 mg/m<sup>2</sup>.

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 kolinerget 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 FASS <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20060629000021&userType=0#dosage>.

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

### Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter=Antiemetikaregim-1-dag->, OBS!  
Interaktion Irinotekan Aprepitant 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

Akut infusionsreaktion/anafylaxi

### Kontroll

Blodtryck  
Puls

### Stödjande behandling

Akutberedskap  
Antihistamin  
Kortikosteroid

Rapporter finns om infusionsrelaterade reaktioner.

Fortsättning på nästa sida

**Panitumumab (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hudtoxicitet</b>	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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Illamående, diarré och kräkning vanligt. Buksmärta och förstoppning förekommer också.		
<b>Elektrolytrubbning</b>	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.		
<b>Ögonpåverkan</b>		
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		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Irinotekan**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>CAVE tarmobstruktion</b>		
Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.		
<b>Kolinergt syndrom</b>		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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		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.		
<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.		

Fortsättning på nästa sida

**Irinotekan (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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: 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)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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.		
<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.		

**Fluorouracil**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.		
<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 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
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		
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
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<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 Läkeemedelsverket 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>		
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****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 1.3**

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.