L2 Legemidler i behandlingen av kreftsykdommer

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 31.10.2022
Alexander Fosså (L2.1, L2.4-L2.7), Tormod Kyrre Guren (L2.2, L2.3, L2.8), G. Hege Thoresen, Odd Terje Brustugun, Olav Dajani, Gustav Lehne, Per Ole Iversen, Anne Sophie von Krogh

Innhold

L2.1 Cytostatika ... s.3
L2.1.1 Alkylerende cytostatika ... s.3
L2.1.1.1 Bendamustin ... s.3
L2.1.1.2 Syklofosfamid ... s.4
L2.1.1.3 Ifosfamid ... s.6
L2.1.1.4 Klorambucil ... s.7
L2.1.1.5 Melfalan ... s.8
L2.1.1.6 Estramustin ... s.9
L2.1.1.7 Busulfan ... s.10
L2.1.1.8 Lomustin ... s.11
L2.1.1.9 Dakarbazin ... s.12
L2.1.1.10 Temozolomid ... s.13
L2.1.1.11 Tiotepa ... s.14
L2.1.1.12 Treosulfan ... s.15
L2.1.1.13 Karmustin ... s.17
L2.1.2 Antimetabolitter ... s.19
L2.1.2.1 Metotreksat ... s.19
L2.1.2.2 Pemetreksed ... s.25
L2.1.2.3 Raltitreksed ... s.27
L2.1.2.4 Folinat ... s.27
L2.1.2.5 Fluorouracil ... s.29
L2.1.2.6 Kapecitabin ... s.31
L2.1.2.7 Tegafur–gimeracil–oteracil ... s.32
L2.1.2.8 Cytarabin ... s.33
L2.1.2.9 Gemcitabin ... s.35
L2.1.2.10 Merkaptopurin ... s.36
L2.1.2.11 Tioguanin ... s.37
L2.1.2.12 Kladribin ... s.38
L2.1.2.13 Fludarabin ... s.39
L2.1.2.14 Klofarabin ... s.40
L2.1.2.15 Nelarabin ... s.41
L2.1.2.16 Azacitidin ... s.42
L2.1.2.17 Trifluridin ... s.44
L2.1.2.18 Decitabin ... s.45
L2.1.3 Plantealkaloider ... s.47
L2.1.3.1 Vinblastin ... s.47
L2.1.3.2 Vinflunin ... s.48
L2.1.3.3 Vinkristin ... s.49
L2.1.3.4 Vinorelbin ... s.50
L2.1.3.5 Paklitaksel ... s.51
L2.1.3.6 Docetaxel ... s.53
L2.1.3.7 Kabazitaxel ... s.55
L2.1.3.8 Etoposid ... s.56
L2.1.3.9 Teniposid ... s.58
L2.1.4 Cytotoksiske antibiotika ... s.59
L2.1.4.1 Doksorubicin ... s.59
L2.1.4.2 Epirubicin ... s.61
L2.1.4.3 Daunorubicin ... s.63
L2.1.4.4 Idarubicin ... s.64
L2.1.4.5 Mitoksantron ... s.65
L2.1.4.6 Piksantron ... s.66
L2.1.4.7 Amsakrin ... s.67
L2.1.4.8 Bleomycin ... s.67
L2.1.4.9 Daktinomycin ... s.69
L2.1.4.10 Mitomycin ... s.69
L2.1.4.11 Streptozocin ... s.71
L2.1.5 Platinaforbindelser ... s.71
L2.1.5.1 Cisplatin ... s.71
L2.1.5.2 Karboplatin ... s.73
L2.1.5.3 Oksaliplatin ... s.74
L2.1.6 Kamptoteciner ... s.75
L2.1.6.1 Topotekan ... s.75
L2.1.6.2 Irinotekan ... s.76
L2.1.7 Diverse cytostatika og andre antitumormidler ... s.78
L2.1.7.1 Hydroksyurea ... s.78
L2.1.7.2 Mitotan ... s.79
L2.1.7.3 Beksaroten ... s.80
L2.1.7.4 Tretinoin ... s.81
L2.1.7.5 Crisantaspase ... s.82
L2.1.7.6 Trabektedin ... s.83
L2.1.7.7 Talidomid ... s.84
L2.1.7.8 Lenalidomid ... s.85
L2.1.7.9 Pomalidomid ... s.88
L2.1.7.10 Mifamurtid ... s.89
L2.1.7.11 Eribulin ... s.90
L2.1.7.12 Histamin ... s.91
L2.1.7.13 Pegaspergase ... s.92
L2.2 Signalhemmere ... s.93
L2.2.1 Proteinkinasehemmere ... s.93
L2.2.1.1 Dasatinib ... s.93
L2.2.1.2 Imatinib ... s.95
L2.2.1.3 Nilotinib ... s.96
L2.2.1.4 Bosutinib ... s.97
L2.2.1.5 Ponatinib ... s.98
L2.2.1.6 Gefitinib ... s.100
L2.2.1.7 Erlotinib ... s.100
L2.2.1.8 Afatinib ... s.101
L2.2.1.9 Lapatinib ... s.102
L2.2.1.10 Aksitinib ... s.103
L2.2.1.11 Pazopanib ... s.104
L2.2.1.12 Sorafenib ... s.105
L2.2.1.13 Sunitinib ... s.106
L2.2.1.14 Vandetanib ... s.107
L2.2.1.15 Kabozantinib ... s.108
L2.2.1.16 Regorafenib ... s.109
L2.2.1.17 Krizotinib ... s.110
L2.2.1.18 Ruxolitinib ... s.111
L2.2.1.19 Vemurafenib ... s.113
L2.2.1.20 Dabrafenib ... s.113
L2.2.1.21 Temsirolimus ... s.115
L2.2.1.22 Nintedanib ... s.116
L2.2.1.23 Ceritinib ... s.117
L2.2.1.24 Lenvatinib ... s.118
L2.2.1.25 Trametinib ... s.120
L2.2.1.26 Kobimetinib ... s.121
L2.2.1.27 Ibrutinib ... s.122
L2.2.1.28 Osimertinib ... s.124
L2.2.1.29 Palbociklib ... s.125
L2.2.1.30 Alektinib ... s.126
L2.2.1.31 Midostaurin ... s.128
L2.2.1.32 Gilteritinib ... s.129
L2.2.1.33 Ribosiklib ... s.131
L2.2.1.34 Tivozanib ... s.132
L2.2.1.35 Enkorafenib ... s.134
L2.2.1.36 Abemaciklib ... s.136
L2.2.1.37 Brigatinib ... s.137
L2.2.1.38 Binimetinib ... s.139
L2.2.1.39 Lorlatinib ... s.140
L2.2.1.40 Dakomitinib ... s.142
L2.2.1.41 Entrektinib ... s.143
L2.2.1.42 Fedratinib ... s.145
L2.2.1.43 Tukatinib ... s.146
L2.2.1.44 Zanubrutinib ... s.147
L2.2.1.45 Pralsetinib ... s.149
L2.2.1.46 Akalabrutinib ... s.150

L2.2.2 Andre signalhemmere s.152
L2.2.2.1 Anagrelid s.152
L2.2.2.2 Bortezomib s.153
L2.2.2.3 Vismodegib s.154
L2.2.2.4 Karfilzomib s.155
L2.2.2.5 Idelalisib s.157
L2.2.2.6 Olaparib s.158
L2.2.2.7 Venetoklaks..... s.159
L2.2.2.8 Iksazomib..... s.161
L2.2.2.9 Niraparib s.163
L2.2.2.10 Sonidegib s.165
L2.2.2.11 Alpelisib..... s.167
L2.2.2.12 Tebentafusp..... s.168
L2.2.2.13 Panobinostat..... s.170
L2.3 Monoklonale antistoffer i kreftbehandling s.172
L2.3.1 Monoklonale antistoffer mot EGFR-familien s.172
L2.3.1.1 Cetuksimab s.172
L2.3.1.2 Panitumumab s.174
L2.3.1.3 Trastuzumab s.174
L2.3.1.4 Trastuzumab emtansin s.176
L2.3.1.5 Pertuzumab s.177
L2.3.1.6 Pertuzumab og trastuzumab s.178
L2.3.1.7 Amivantamab s.178
L2.3.2 Monoklonale antistoffer mot VEGF-familien s.181
L2.3.2.1 Aflibercept s.181
L2.3.2.2 Bevacizumab s.182
L2.3.2.3 Ramucirumab s.183
L2.3.3 Monoklonale antistoffer mot GD2, CD19, CD20 og CD22..... s.184
L2.3.3.1 Dinutuksimab beta s.184
L2.3.3.2 Ofatumumab s.186
L2.3.3.3 Rituximab s.187
L2.3.3.4 Obinutuzumab s.188
L2.3.3.5 Inotuzumab s.190
L2.3.3.6 Blinatumomab s.191
L2.3.4 Monoklonalt antistoff mot CD30, CD33 og CD38..... s.193
L2.3.4.1 Brentuksimab vedotin s.193
L2.3.4.2 Gemtuzumab s.195
L2.3.4.3 Daratumumab s.196
L2.3.5 Monoklonalt antistoff mot CD79b..... s.198
L2.3.5.1 Polatuzumab vedotin s.198
L2.3.6 Monoklonalt antistoff mot CTLA-4 (=CD152) s.200
L2.3.6.1 Ipilimumab s.200
L2.3.6.2 Elotuzumab s.201
L2.3.7 Monoklonale antistoffer mot PD-1 og PD-L1 ..... s.203
L2.3.7.1 Nivolumab s.203
L2.3.7.2 Nivolumab og relatlimab s.205
L2.3.7.3 Pembrolizumab s.205
L2.3.7.4 Atezolizumab s.207
L2.3.7.5 Avelumab s.208
L2.3.7.6 Durvalumab s.209
L2.3.7.7 Cemiplimab s.210
L2.3.7.8 Dostarlimab s.212
L2.3.8 Andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater s.213
L2.3.8.1 Sacituzumab s.213
L2.3.8.2 Talkvetamab s.215
L2.3.8.3 Elranatamab s.217
L2.4 Aromatasehemmere s.219
L2.4.1 Anastrozol, letrozol..... s.219
L2.4.2 Eksemestan s.221
L2.5 Midler til fotodynamisk terapi s.222
L2.5.1 Metylaminolevulinat s.222
L2.5.2 Temoporfin s.223
L2.5.3 Porfimernatrium..... s.223
L2.6 Radiofarmaka..... s.224
L2.6.1 Radium-223 ..... s.224
L2.6.2 Peptidreseptor radionuklider (PRRT) . s.225
L2.6.2.1 Lu-DOTA-TATE..... s.225
L2.7 Midler som motvirker toksisitet av cytostatika s.226
L2.7.1 Deksrazoksan s.226
L2.7.2 Mesna s.227
L2.7.3 Rasburikase s.228
L2.7.4 Andre..... s.229
L2.8 CAR T s.229
L2.8.1 Tisagenlekleucel s.229
L2.8.2 Aksikabtagenciloleucel s.230
L2.9 Kilder..... s.232

Hormoner og hormonantagonister, se

a) Glukokortikoider (L3.7)
b) Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon (L3.7.1)
c) Kvinnelige kjønnshormoner (L14.1)
d) Hemmere av mannlige kjønnshormoner (L3.10)
e) Antiøstrogener og østrogenreseptormodulerende midler (L3.11)
f) Analoger av gonadotropinfrigjørende hormon (L14.4.2)

Bivirkninger av cytostatika

Se Bivirkninger av cytostatika (T2.1.2)

Graviditet, amming og cytostatika

Se T2.1.2 Fosterpåvirkning Fosterpåvirkning (T2.1.2)

Kontroll og oppfølging

Se T2.1.5.1 Dosejustering Dosejustering (T2.1.5.1)

Metodevurdering

Malignt melanom - fullstendig metodevurdering: Legemidler til bruk ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom (føflekkreft)

Prostatakreft - fullstendig metodevurdering: Legemidler til bruk ved metastaserende prostatakreft

L2.1. Cytostatika

Publisert: 21.06.2021

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling med peroralt administrerte kjemoterapeutika,se terapianbefalingene

L2.1.1. Alkylerende cytostatika

Publisert:21.06.2021

Egenskaper
Dette er sterkt reaktive, elektrofile stoffer som danner kovalente bindinger med diverse elektrondonorgrupper i mange av cellenes molekyler. Den cytotoksiske effekten skyldes i første rekke DNA-skade, med hemmet celledeling og senere apoptotisk celledød. De alkylerende midlene er av de aller mest benyttede cytostatika. Kjemisk er de av ulike typer:

a) **Sennepsgassderivater:** Analoger av nitrogen sennepsgass i bruk i dag er bendamustin (Bendamustin), syklofosfamid (Syklofosfamid), estramustin (Estramustin), ifosfamid (Ifosfamid), klorambucil (Klorambucil) og melfalan (Melfalan)
b) **Andre alkylerende midler:** Omfatter flere grupper. Busulfan (Busulfan) er et alkansulfonat. Lomustin (CCNU) (Lomustin) og streptozocin (Streptozocin (i gruppen cytostatiske antibiotika)) er nitrosureaforbindelser. Tiotepa Tiotepa er et etylenimin. Dakarbazin (DTIC) (Dakarbazin) og temozolomid (Temozolomid) er triazener, som antas å virke delvis ved alkylering

De alkylerende midlene virker på alle celler, men klinisk har de ulike forbindelsene noe ulik virkningsprofil. De har alle ekstra kraftig virkning på bloddannende vev. Syklofosfamid har bredest anvendelse. De alkylerende midlene benyttes også i høydoseregimer.

L2.1.1.1. Bendamustin

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Alkylerende forbindelse med mulig tilleggseffekt som purinanalog. Har bare delvis kryssresistens med andre alkylerende midler.

Farmakokinetikk
Hydrolyseres primært til metabolitter med lav cytotoksisk aktivitet, noe metaboliseres via CYP1A2, og noe konjugeres med glutation. Halveringstiden er 30–40 minutter.

Indikasjoner
Kronisk lymfatisk leukemi, non-Hodgkin lymfom, myelomatose, Waldenstrøms makroglobulinemi.

Dosering og administrasjon
Administreres intravenøst, over 30–60 minutter. Infusjonssubstansen løses i vann og fortynnes i 0,9 % natriumkloridoppløsning. Vanlige doser er 100–150 mg/m2 kroppsoverflate dag 1 og 2 hver 3.–4. uke. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er beinmargsdepresjon med spesielt leukopeni og trombocytopeni, kvalme og oppkast, infeksjoner og tretthet. Andre bivirkninger er hudreaksjoner, alopeci og hypotensjon. Tumorlysesyndrom er rapportert.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 B (G7.1.2).

Forsiktighetsregler
Stor forsiktighet må vises ved infeksjoner, ikterus, redusert nyrefunksjon, urinveisobstruksjon, sterkt nedsatt leverfunksjon og hjertesykdom.

Det er observert alvorlige og dødelige infeksjoner og andre bivirkninger etter bruk av bendamustin, både i kliniske studier og etter at legemidlet har vært i vanlig bruk. Råd til leger: Se SLV 16.05.2017 Bendamustin - alvorlige bivirkninger og dødsfall.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2017) om økt dødelighet observert i nye kliniske studier

Kontraindikasjoner
Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum-bilirubin > 3,0 mg/100 ml). Alvorlig beinmargshemming og alvorlig endret blodbilde (levkocytt- og/eller trombocyttverdier på henholdsvis < 3·109/l og < 75·109/l).

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Ved behandlingsrelatert beinmargshemming må leukocytter, trombocytter, hemoglobin og nøytrofile sjekkes minst ukentlig. Behandlingen styres etter nøytrofile granulocytter og trombocytter.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Kilder
Bendamustin Bendamustin

Bendamustine Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bendamustin: 2.5 mg	5×25 mg	C		3 943,60
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bendamustin: 2.5 mg	5×100 mg	C		15 665,50

Bendamustine Fresenius Kabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bendamustin: 2.5 mg	5×100 mg	C		15 665,50
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bendamustin: 2.5 mg	5×25 mg	C		3 943,60

L2.1.1.2. Syklofosfamid

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Alkylerende middel som foreligger i inaktiv form (prodrug) og må spaltes metabolsk (fortrinnsvis i lever) for å bli aktivert. Bredt virkningsspektrum og utstrakt anvendelse i kreftbehandling. Har også immunsuppressiv effekt med sterk reduksjon av B- og T-lymfocytters antall og funksjoner. Kan gis både peroralt og intravenøst.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er nær komplett (85–100 %) ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren via CYP2B6, CYP2C9 og CYP3A4 til aktive metabolitter. Siste trinn i aktiveringen skjer delvis i tumorvev. Utskilles via nyrene, 5–20 % umetabolisert. Er gjenstand for tubulær reabsorpsjon. Halveringstiden er 4–12 timer.

Syklofosfamid induserer egen metabolisme ved intravenøs tilførsel av store doser over få dager. Det er stor individuell variasjon i metabolismen av syklofosfamid.

Indikasjoner

a) *Neoplasmer:* Akutt lymfatisk leukemi hos voksne. Maligne lymfomer (særlig non-Hodgkin). Akutt leukemi hos barn. Myelomatose. Cancer mammae. Småcellet lungekarsinom. Cancer ovarii. Visse sarkomer. Nevroblastom. Dessuten som del av myeloablativ og non-myeloablativ behandling før transplantasjon med hematopoetiske stamceller.
b) *Immunsuppresjon:* Enkelte refraktære tilfeller av revmatoid artritt; indikasjonsstillingen er spesialistoppgave (revmatolog). Syklofosfamid brukes også ved systemiske vaskulitter som polyarteritis nodosa og Wegeners granulomatose og ved alvorlige former for SLE og andre kroniske immunopatier. Unntaksvis ved organtransplantasjon.

Dosering og administrasjon

Injeksjonssubstansen løses i natriumklorid- eller glukoseoppløsning. Tablettene svelges hele. Peroral og parenteral tilførsel synes å være likeverdig mht. effekt og toksisitet ved samme dose. Det er vanlig å bruke intravenøs infusjon ved høy dosering.

a) *Neoplasmer:* Vanlige doser i kombinasjonsregimer er av størrelsesorden 800–2000 mg per kur (ev. fordelt over flere dager) med flere ukers intervaller. Doseringen avhenger av indikasjonen og behandlingsregimet og tilpasses individuelt. Ved kronisk lymfatisk leukemi gis ofte peroral kontinuerlig behandling. Se spesiallitteratur.
b) *Immunsuppresjon:* Vanligvis 1,5–2,5 mg/kg kroppsvekt administrert en gang i døgnet, peroralt eller intravenøst.

Overdosering

Se G12 S (G12.5.19)

Bivirkninger

Kvalme og brekninger opptrer doseavhengig, starter ofte flere timer etter administrasjon og kan ha et protrahert forløp. Adekvat antiemetisk profylakse og behandling må gis. Anafylaktoide reaksjoner og ansiktssmerter under injeksjon kan forekomme.

Beinmargstoksisiteten er mest uttalt for granulocyttene. Leukopenien inntrer oftest innen 2 uker. Som for enkelte andre alkylerende cytostatika er syklofosfamid uttalt gonadetoksisk hos menn, med stor risiko for irreversibel azoospermi og sterilitet, og gir risiko for sterilitet også hos kvinner (se T2.1.2 Bivirkninger Gonader (T2.1.2) og Beinmarg (T2.1.2)).

Hemoragisk cystitt oppstår hos 10–20 % pga. toksiske metabolitter (særlig akrolein) i urinen, avhengig av dosen. Blødning kan komme flere uker etter behandlingen. Senere utvikling av blærefibrose forekommer, og det er økt risiko for sekundær blærekreft (se T2.1.2 Bivirkninger Nyrer og urinveier (T2.1.2)). Ved høye doser kan det komme tubulær nyreaffeksjon (ofte reversibel) med væskeretensjon og ev. alvorlig hyponatremi. For å redusere urinveistoksisiteten må det gis rikelig væske, og urinen alkaliseres. (Nyreaffeksjon kan vanskeliggjøre den nødvendige væsketilførselen.) Ytterligere beskyttelse mot blære-/urinveisskade ved høye doser syklofosfamid kan oppnås ved å gi mesna intravenøst.

Alopeci er vanlig, men håret kommer alltid tilbake, i enkelte tilfeller også under fortsatt behandling. Kardiotoksisitet med akutt hjertesvikt kan oppstå (ved bruk av svært høye doser). Pneumonitt og lungefibrose forekommer, men er sjelden.

Som for andre alkylerende cytostatika foreligger det risiko for karsinogen effekt. Dette bør særlig has in mente når syklofosfamid overveies brukt til pasienter uten malign sykdom for å oppnå immunsuppresjon. (Se også T2.1.2 Bivirkninger Karsinogene bivirkninger (T2.1.2)).

Graviditet, amming

Kontraindisert. Se T2.1.2 Bivirkninger Fosterpåvirkning (T2.1.2).

Forsiktighetsregler

Rikelig væsketilførsel, ev. med diuretika. Stor forsiktighet må vises ved infeksjoner, ikterus, redusert nyrefunksjon, urinveisobstruksjon, sterkt nedsatt leverfunksjon og hjertesykdom.

Kontraindikasjoner

Sterkt nedsatt allmenntilstand. Obstruksjon i nedre urinveier. Beinmargsskader. Graviditet.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Leukocytter må telles jevnlig, ukentlig til hver 3. uke avhengig av hvilket behandlingsregime som brukes. Kontroller lever- og nyrefunksjonen. Ved langtids peroral behandling er det nyttig å foreta regelmessig urinmikroskopi.

Informasjon til pasient
Prevensjon under og minst ett år etter behandling. Rikelig væsketilførsel. Observere tegn til infeksjon og blødninger (også i urin).

Cyclophosphamide hikma Hikma
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Syklofosfamid: 25 mg	100 stk	C	h	–

Sendoxan Baxter Medical AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Syklofosfamid: 200 mg	200 mg	C	h	72,10
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Syklofosfamid: 500 mg	500 mg	C	h	125,80
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Syklofosfamid: 1000 mg	1000 mg	C	h	215,40
Tablett	Syklofosfamid: 50 mg	100 stk	C	h	367,80

L2.1.1.3. Ifosfamid

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Strukturanalog til syklofosfamid med mange av de samme farmakologiske egenskapene. Foreligger i inaktiv form som prodrug. Den enzymatiske aktiveringen er langsommere og mindre komplett enn for syklofosfamid.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren via flere CYP-enzymer, bl.a. CYP3A4, CYP2B1, CYP2B6 og CYP2C9/19 til aktive metabolitter. Utskilles via nyrene. Halveringstiden er 7–15 timer. Ifosfamid induserer egen metabolisme ved intravenøs tilførsel av store doser over få dager.

Indikasjoner
Ifosfamid inngår i behandlingsregimer ved en rekke svulstformer, særlig lymfomer, småcellet lungekreft, sarkomer, testikkelkreft og enkelte svulsttyper hos barn, som Wilms' tumor og sarkomer. Spesielle fordeler fremfor syklofosfamid (i ekvipotente doser mht. beinmargstoksisitet) er ikke dokumentert.

Dosering og administrasjon
Gis bare intravenøst, alltid med mesna. Flere doseringsprotokoller brukes, generelt gis det noe høyere doser enn med syklofosfamid. I kombinasjonskurer gis ofte 4–10 g/m2 per kur med flere ukers intervaller. Dosen bør fordeles over noen dager, høy bolusdose øker risikoen for urinveisskade. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
(Se også Bivirkninger.) Kvalme og brekninger, med tendens til protrahert forløp. Betydelig beinmargstoksisitet, særlig leukopeni, vanligvis liten tendens til trombocytopeni. Alopeci. Nevrotoksisitet (ved store doser) kan gi varierende grad av encefalopati, som regel er denne reversibel, men dødsfall forekommer. Encefalopatien indusert av ifosfamid kan motvirkes ved behandling med intravenøs metylenblått (beskytter mot toksiske metabolitter, se spesiallitteratur).

Skade på nyrer og urinveier (pga. oppkonsentrering av akrolein) er et problem. Både nyre, blære og ureteres rammes. Sammenlignet med syklofosfamid gir ifosfamid generelt mer urinveisaffeksjon og er særlig mer nefrotoksisk. For å redusere blærebivirkningene må det sikres tilstrekkelig diurese og alltid gis mesna sammen med ifosfamid. Barn kan få hypokalemi, hypofosfatemi og hypomagnesemi ved/etter ifosfamidbehandling (pga. sviktende reabsorpsjon i tubuli), noen ganger et fullt utviklet Fanconi syndrom. Elektrolytter må kontrolleres og ev. substitueres under og etter behandlingen. Substitusjon kan være nødvendig i flere år.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 I (G7.1.9).

Forsiktighetsregler
Rikelig væske (> 2000 ml/døgn), sikre god diurese, ev. oppdelt dose. Tilførsel av mesna (skal alltid gis ved ifosfamidbehandling). Forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon eller obstruksjon i urinveier, beinmargsskader og sterkt nedsatt allmenntilstand.

Kontraindikasjoner
Nedsatt lever- eller nyrefunksjon synes å disponere for encefalopati og bør trolig betraktes som kontraindikasjoner.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Leukocytter kontrolleres hver uke. Kontroller lever- og nyrefunksjonen samt urinmikroskopi.

Informasjon til pasient
Rikelig væsketilførsel. Observere tegn til infeksjon. Kontrollere for blod i urinen. Prevensjon.

Holoxan Baxter Medical AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ifosfamid: 500 mg	500 mg	C		246,30
Pulver til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ifosfamid: 1000 mg	1000 mg	C		456,40
Pulver til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Ifosfamid: 2000 mg	2000 mg	C		903,50

L2.1.1.4. Klorambucil

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Spesielt kraftig effekt på lymfoide celler. Forholdsvis lav kjemisk reaktivitet og langsom virkning. Administreres per os.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er 70–80 % ved peroral tilførsel. Denne nedsettes 10–20 % ved samtidig inntak av mat. Metaboliseres i stor grad i leveren ved oksydasjon til aktiv hovedmetabolitt. Utskilles via nyrene. Halveringstiden for aktiv substans er 1,5–3 timer.

Indikasjoner
Kronisk lymfatisk leukemi. Maligne lymfomer. Waldenstrøms makroglobulinemi.

Dosering og administrasjon
Gis peroralt. Vanlig dosering er 2–4 mg/døgn kontinuerlig eller noe høyere doser med intervaller.

Overdosering
Se G12 K (G12.5.11)

Bivirkninger
Klorambucil gir relativt få akutte bivirkninger ved de dosene som vanligvis anvendes, men kvalme og andre gastrointestinale reaksjoner forekommer. Stoffet er myelotoksisk, og relativt langvarig leukopeni og trombocytopeni er vanlig. Effekten utvikler seg gjerne langsomt (over 1–2 uker). Den er som regel mild og reversibel, men særlig trombocytopenien kan være betydelig, og risikoen er større ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon og ved forutgående strålebehandling. Sjeldnere bivirkninger er lungefibrose, leverskade, hudreaksjoner. Risiko for sekundær malignitetsutvikling foreligger (se T2.1.2 Karsinogene bivirkninger (T2.1.2)).

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 K (G7.1.11).

Forsiktighetsregler
Bør ikke brukes samtidig med eller de første 4 uker etter strålebehandling. Dosereduksjon ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Leukocyttallet kan fortsette å falle inntil 10 dager etter behandlingsslutt.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Leukeran Aspen Pharma Trading Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Klorambucil: 2 mg	25 stk	C	h	356,80

L2.1.1.5. Melfalan

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Et relativt stabilt alkylerende stoff. Tas peroralt.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er 50–70 % ved peroral tilførsel. Denne reduseres betydelig ved samtidig tilførsel av mat. Metaboliseres i stor grad til inaktive metabolitter. Utskilles via nyrene, 10–15 % umetabolisert, og gjennom lever til galle. Halveringstiden er 45–90 minutter.

Indikasjoner
Myelomatose, sjeldnere Waldenstrøms makroglobulinemi. Enkelte leukemier og lymfomer. Melfalan inngår dessuten i visse høydoseregimer.

Dosering og administrasjon
Gis peroralt og helst 1 time før eller 2 timer etter måltid. Dosering ved myelomatose er vanligvis 0,25 mg/kg daglig i 4 dager hver 6. uke, gitt i kombinasjon med prednisolon. Gis intravenøst i høydoseregimer, i dose 100–200 mg/m2. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
Kvalme, som regel moderat. Beinmargstoksisitet med relativt langvarig leukopeni og trombocytopeni. Lungefibrose forekommer. Hypersensitivitetsreaksjoner.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 M (G7.1.13).

Forsiktighetsregler
Bør ikke gis samtidig med eller innen 4 uker etter strålebehandling eller kort tid etter behandling med andre beinmargshemmende cytostatika. Dosereduksjon ved sterkt nedsatt nyrefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Tell leukocytter og trombocytter. Kontroller nyrefunksjonen.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Observere tegn på infeksjon og blødninger.

Metodevurdering
Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison: Kombinasjonsbehandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon

Alkeran Aspen Pharma Trading Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Melfalan: 2 mg	25 stk	C	h	334,20

Melphalan Macure Macure Pharma ApS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver og væske til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Melfalan: 50 mg	1 Sett	C		5 136,30

L2.1.1.6. Estramustin

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Estramustinfosfat er en prodrug i peroral form, spaltes i tarmtraktus. Stoffets virkningsmekanisme er uklar, muligens først og fremst effekt på mikrotubuli. Gis peroralt.

Farmakokinetikk
Estramustinfosfat defosforyleres i tarmveggen til estramustin. Biotilgjengeligheten av estramustin er ca. 75 % og blir redusert ved samtidig inntak av kalsiumholdige produkter. Estramustin metaboliseres i leveren til aktiv hovedmetabolitt, estromustin. Begge substanser metaboliseres videre til østradiol og østron. Estramustin og estromustin kan måles i høye konsentrasjoner i prostata tumorvev. Utskilles via lever til gallen. Halveringstiden er 10–20 timer.

Indikasjoner
Brukes i dag relativt sjelden ved avansert prostatakreft. Større systematiske studier mangler.

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur. Skal ikke kombineres med melk, antacida eller andre kalsiumholdige produkter.

Overdosering
Se G12 E (G12.5.5)

Bivirkninger
Kvalme, gynekomasti. Tromboflebitter på injeksjonssted. Kardiovaskulære sykdommer, væskeretensjon. Hypersensitivitetsreaksjoner. Leverskade.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 E (G7.1.5).

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved hjertesykdom, nedsatt nyre- og leverfunksjon. Økt risiko for trombose.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbilde, transaminaser.

L2.1.1.7. Busulfan

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Alkylerende forbindelse med meget kraftig beinmargstoksisk effekt, spesielt på de myeloide cellene. Busulfan finnes både til peroral og intravenøs administrasjon. Intravenøs administrasjon gir mindre variasjon i biotilgjengelighet enn peroral tilførsel.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er meget variabel ved peroral tilførsel (fra under 10 % til over 90 %). Metaboliseres i leveren ved konjugering med glutation og ved oksidering til inaktive metabolitter. Utskilles via nyrene, metabolisert. Halveringstiden er 2–4 timer.

Indikasjoner
Busulfan brukes i dag som ledd i myeloablativ og non-myeloablativ behandling før transplantasjon med hematopoetiske stamceller. Stoffet inngår ikke lenger i standardbehandling ved kronisk myelogen leukemi, men er fortsatt aktuelt hvis annen behandling har sviktet eller ikke tåles av pasienten.

Dosering og administrasjon
Gis som langsom intravenøs infusjon eller peroralt. Når busulfan brukes som ledd i myeloablativ behandling i høy dose, skjer det vanligvis med veiledning av måling av blodkonsentrasjoner. Dette gjelder såvel ved peroral som intravenøs administrasjon. Se ellers spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 B (G12.5.2)

Bivirkninger
Busulfan er sterkt beinmargstoksisk, og når det administreres i høydoserte kombinasjonsregimer som gir den myeloablative effekten, er resultatet derfor uttalt leukopeni, trombocytopeni og anemi. Infeksjoner er vanlig. Se spesiallitteratur. Mens busulfan i konvensjonell dosering har få bivirkninger utover beinmargsdepresjonen, medfører høydosebehandlingen toksisitet mot en rekke organer. Høydosert busulfan skal kun gis ved avdelinger som har erfaring med dette, helst med mulighet for farmakologisk monitorering.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 B (G7.1.2).

Forsiktighetsregler
Kontroller hematologi; celletallet kan fortsette å synke etter seponering. Busulfan er potensielt karsinogent.

Kontroll og oppfølging
Blodbildet.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se Farmakologiportalen

Informasjon til pasient
Observere tegn til infeksjon og blødninger. Prevensjon under behandling.

Busulfan Fresenius Kabi Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Busulfan: 6 mg	8×10 ml	C		24 622,40

Myleran aspen Aspen
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Busulfan: 2 mg	100 stk	C	h	–

L2.1.1.8. Lomustin

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Lomustin (CCNU) er en nitrosureaforbindelse med relativt høy lipidløselighet som lett kan passere blodhjernebarrieren (i motsetning til de fleste andre cytostatika). Stoffet har relativt høy toksisitet. Gis peroralt.

Farmakokinetikk
Absorberes raskt og fullstendig. Førstepassasjemetabolisme i tarmvegg og i lever. Metaboliseres fullstendig i leveren via cytokrom P450 til aktive metabolitter, enterohepatisk resirkulasjon. Metabolittene utskilles hovedsakelig via nyrene. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 15–45 timer.

Indikasjoner
Gliomer, medulloblastomer og hjernemetastaser. Maligne lymfomer (særlig Hodgkins lymfom). Malignt melanom. Lungekreft.

Dosering og administrasjon
Flere doseregimer. En vanlig dosering er 100–130 mg/m2 hver 6.–8. uke. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 L (G12.5.12)

Bivirkninger
Lomustin har stor tendens til å gi kvalme og brekninger (starter vanligvis etter ca. 2 timer) og andre gastrointestinale reaksjoner, som anoreksi, ev. stomatitt, øsofagitt, diaré. Den alvorligste (dosebegrensende) bivirkningen er beinmargstoksisiteten, særlig i form av trombocytopeni. Den er forsinket, vanligvis mest uttalt etter 4–6 uker, og er kumulativ med større utslag, raskere inntreden og lengre varighet etter gjentatte doser. Nyreskade. Lungefibrose ved høyere doser. Hudreaksjoner. Alopeci. Optikusnevritt.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 L (G7.1.12).

Forsiktighetsregler
Nedsatt beinmargsfunksjon og tidligere cytostatika- og/eller strålebehandling. Kontroller at injeksjon ikke går ekstravasalt.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbildet, inklusive trombocytter. Nyrefunksjon.

Informasjon til pasient
Observere tegn til infeksjon og blødninger. Prevensjon.

Ceenu Bristol-Myers Squibb
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lomustin: 10 mg	20 stk	C	h	–

Gleostine NextSource Biotechnology
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lomustin: 10 mg	5 stk	C	h	–

Lomustine medac Medac
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lomustin: 40 mg	20 stk	C	h	–

L2.1.1.9. Dakarbazin

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Dakarbazin virker trolig alkylerende først etter metabolsk omdannelse.

Farmakokinetikk
Metaboliseres delvis i leveren ved demetylering via P450-isoenzymer. Aktiv hovedmetabolitt. Utskilles hovedsakelig via nyrene, men også via lever til gallen. Halveringstiden er ca. 3 timer.

Indikasjoner
Brukes ved malignt melanom og i kombinasjonsterapi ved bløtdelssarkomer og Hodgkins lymfom.

Dosering og administrasjon
Dakarbazin skal gis intravenøst i storkalibret vene, fortrinnsvis som infusjon i natriumkloridoppløsning (se SPC). Stoffet er sterkt lokalirriterende og må ikke komme ekstravasalt. Dakarbazin er toksisk overfor karendotel. Ved smerter i venen bør infusjonen skje langsommere (over 10–30 minutter). Flere doseringsprotokoller eksisterer. Stoffet er lysømfintlig, og infusjonsflasken skal beskyttes mot lys. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 D (G12.5.4)

Bivirkninger
Dakarbazin er kraftig lokalirriterende. Pasienten kan få sterke smerter langs venen under rask infusjon. Disse smertene er forskjellig fra smerter ved ekstravasering som vil være lokalisert rett proksimalt for infusjonskanylen. Ekstravasal infusjon gir alvorlig vevsskade. Dakarbazin er sterkt kvalmefremkallende. Kan fremkalle et influensalignende syndrom, med feber, myalgier og slapphet i tilslutning til infusjonen. Beinmargstoksisiteten er den viktigste bivirkningen, med leukopeni og trombocytopeni. Diaré og moderat, forbigående leveraffeksjon er vanlig.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 D (G7.1.4).

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Dacarbazine Ukjent (2)
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Dakarbazin: 1000 mg	1000 mg	C		–

Dacarbazine Lipomed Lipomed GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Dakarbazin: 500 mg	500 mg	C		864,60
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Dakarbazin: 1000 mg	1000 mg	C		1 658,70
Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Dakarbazin: 200 mg	10 × 200 mg	C		2 796,80

L2.1.1.10. Temozolomid

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 19.12.2022

Se SPC og Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Temozolomid er et triazen som etter omdanning til den aktive substansen MTIC har en alkylerende effekt.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er nær 100 % ved peroral tilførsel. Passerer raskt blod-hjerne-barrieren og er til stede i cerebrospinalvæsken. Metaboliseres i plasma ved hydrolyse til aktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Halveringstiden er 1–3 timer.

Indikasjoner
Standardbehandling ved glioblastoma multiforme samtidig med strålebehandling og i 6 måneder etter strålebehandling som adjuvant terapi, og ved residiv eller progresjon av gliomer etter standard behandling.

Benyttes ved hjernemetastaser ved malignt melanom *(off label)*.

Dosering og administrasjon
Temozolomid gis peroralt i kapsler i dose 150–200 mg/m2 en gang daglig i 5 dager per 28 dagers syklus.

Spesialistoppgave.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Gastrointestinale bivirkninger med kvalme og oppkast i liten eller moderat grad. Beinmargstoksisitet med nøytropeni og trombocytopeni, tretthet, forstoppelse og hodepine.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 T (G7.1.19).

Forsiktighetsregler
Analyse av leukocytter (spesielt nøytrofile granulocytter) og trombocytter må gjøres forut for behandling og før hver kur. Før hver kur må antall nøytrofile granulocytter være ≥ 1,5 10^9/l og trombocytter ≥ 100 10^9/l. Adekvat antiemetisk terapi skal gis. Forsiktighet ved bilkjøring pga. tretthet. Lever- og nyrefunksjon kontrolleres før oppstart.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Kontroll av leukocytter med nøytrofile granulocytter og trombocytter gjøres før hver kur.

Informasjon til pasient
Forsiktighet ved bilkjøring, feber/infeksjoner. Prevensjon.

Temodal Merck Sharp & Dohme B.V. (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Temozolomid: 2.5 mg	100 mg	C		3 928,70

Temozolomide Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Temozolomid: 20 mg	5×1 stk	C	h	506,10
Kapsel, hard	Temozolomid: 20 mg	20×1 stk	C	h	1 915,80
Kapsel, hard	Temozolomid: 100 mg	5×1 stk	C	h	2 055,80
Kapsel, hard	Temozolomid: 100 mg	20×1 stk	C	h	8 114,40
Kapsel, hard	Temozolomid: 140 mg	20×1 stk	C	h	10 782,40
Kapsel, hard	Temozolomid: 140 mg	5×1 stk	C	h	2 722,80
Kapsel, hard	Temozolomid: 180 mg	5×1 stk	C	h	3 824,60
Kapsel, hard	Temozolomid: 250 mg	5×1 stk	C	h	4 611,70

Temozolomide SUN Sun Pharmaceutical - Nederland

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Temozolomid: 20 mg	20×1 stk	C	h	1 915,80
Kapsel, hard	Temozolomid: 20 mg	5×1 stk	C	h	506,10
Kapsel, hard	Temozolomid: 100 mg	5×1 stk	C	h	2 055,80
Kapsel, hard	Temozolomid: 100 mg	20×1 stk	C	h	8 114,40
Kapsel, hard	Temozolomid: 140 mg	5×1 stk	C	h	2 722,80
Kapsel, hard	Temozolomid: 140 mg	20×1 stk	C	h	10 782,40
Kapsel, hard	Temozolomid: 180 mg	5×1 stk	C	h	3 824,60
Kapsel, hard	Temozolomid: 250 mg	5×1 stk	C	h	4 611,70

L2.1.1.11. Tiotepa

Publisert: 21.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Alkylerende forbindelse som tilhører gruppen etyleniminer.

Farmakokinetikk
Ustabilt ved lav pH, gis derfor ikke peroralt. Omdannes i lever via CYP2B6 og CYP3A4 til den viktigste og aktive metabolitten TEPA som utskilles hovedsakelig i urinen. Halveringstiden til tiotepa og TEPA er henholdsvis ca. 1–4 og 3–20 timer.

Indikasjoner
Før allogen eller autolog stamcelletransplantasjon ved hematologiske sykdommer eller solide svulster. Mot overialkreft og blærekreft (ikke godkjente indikasjoner).

Dosering og administrasjon
Vanlige doser er 120–370 mg/m2/dag gitt som én til to daglige infusjoner én til fem dager før stamcelletransplantasjon. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
I tillegg til beinmargsdepresjon er levertoksisitet og toksisitet knyttet til respirasjonsorganene forventede konsekvenser av behandling og transplantasjon. Infeksjoner, gastrointestinale forstyrrelser, hemorragisk cystitt, mukositt, hudaffeksjon og alopeci er blant de vanligste bivirkningene.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Kilder
Tiotepa Tiotepa

Tepadina Adienne Srl

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Tiotepa: 15 mg	15 mg	C		1 826,40
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Tiotepa: 100 mg	100 mg	C		10 769,70

Tepadina ADIENNE S.r.l.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning	Tiotepa: 400 mg	1 Sett	C		42 970,-

Thiotepa Riemser RIEMSER Pharma GmbH (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Tiotepa: 15 mg	15 mg	C		1 826,40
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Tiotepa: 100 mg	100 mg	C		10 769,70

L2.1.1.12. Treosulfan

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2023

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Prodrug til et bifunksjonelt alkyleringsmiddel med cytotoksisk aktivitet overfor forstadier til hematopoetiske celler. Treosulfan omdannes spontant til et monoepoksidintermediat og L-diepoksybutan. Epoksidene som dannes alkylerer nukleofile sentre i DNA, og kan indusere DNA-kryssbindinger som gir stamcellereduserende og antineoplastisk effekt. Immunsuppressiv effekt skyldes toksisitet overfor primitive og kompromitterte progenitorceller, T- og NK-celler, reduksjon av cellularitet i primære og sekundære lymfatiske organer og en forebyggende effekt på cytokinstormen som kommer i forkant av utvikling av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og er involvert i patogenesen ved venookklusiv sykdom.

Farmakokinetikk
Proteinbinding: Treosulfan bindes ikke til plasmaproteiner. *Fordeling*: Distribueres raskt i kroppen, men begrenset penetrasjon gjennom blod-hjerne-barrieren. Ingen doseakkumulering ble sett ved anbefalt daglig behandling 3 påfølgende dager. *Halveringstid*: Plasmakonsentrasjonen faller eksponentielt og beskrives best ved en førsteordens eliminasjonsprosess tilpasset med en tokompartmentmodell. Terminal t1/2 er ca. 2 timer for voksne, og 1,3-1,6 timer hos barn og ungdom. *Metabolisme*: Inaktivt treosulfan omdannes spontant (ikke-enzymatisk) til et aktivt monoepoksidintermediat, og til slutt til L-diepoksybutan. Ingen entydig effekt på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 in vitro. *Utskillelse*: Omtrent 25-40% utskilles uendret i urin innen 24 timer, hvorav nesten 90% de første 6 timene etter administrering.

Indikasjoner
I kombinasjon med fludarabin som del av forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter >1 måned med malign sykdom.

Indikasjonsutvidelse: Ikke-malign sykdom hos pediatriske pasienter, se EMA/CHMP/58860/2023, side 23/48.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave og skal overvåkes av lege med erfaring med forbehandling før alloHSCT. Se SPC for detaljer.

Se EMA/CHMP/58860/2023, side 24/48.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger
Svært vanlige: Benmargssuppresjon, febril nøytropeni, pancytopeni, abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast, stomatitt/mukositt, astenitilstander (fatigue, asteni, letargi), infeksjoner (bakterie, virus, sopp) og økt bilirubin. Se SPC for utfyllende informasjon.

Hudtoksisitet, se EMA/CHMP/58860/2023, side 24/48.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for virkestoffet. Aktiv, ikke-kontrollert infeksjonssykdom. Alvorlig samtidig nedsatt hjerte-, lunge-, lever- eller nyrefunksjon. Fanconis anemi og andre DNA-reparasjonsforstyrrelser. Graviditet (se Graviditet, amming og fertilitet). Administrering av levende vaksiner.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonsanalyse.

Graviditet, amming
Seksuelt aktive menn og kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling.

Graviditet: Ingen humane data. Dyrestudier er utilstrekkelige mht. reproduksjonstoksisitet. Kontraindisert ved graviditet.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Amming skal opphøre ved treosulfanbehandling.

Fertilitet: Treosulfan kan redusere fertilitet hos menn og kvinner. Det anbefales at menn som behandles med treosulfan ikke forsøker å bli fedre under og opptil 6 måneder etter behandling, og at de får rådgivning om kryokonservering av sædceller før behandling, pga. mulighet for irreversibel infertilitet. Treosulfan kan medføre ovariehemming og amenoré med menopausale symptomer hos premenopausale kvinner.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Treosulfan (Trecondi): Kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

Kilder
Treosulfan Treosulfan

Trecondi Medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate Gmbh - Wedel

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Treosulfan: 1 g	1 g	C		1 539,50
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Treosulfan: 5 g	5 g	C		7 552,40

L2.1.1.13. Karmustin

Publisert: 22.06.2021

Se også Alkylerende cytostatika

Egenskaper
Karmustin er et cellesyklusfase-uspesifikt antineoplastisk middel av nitrosureatypen, som utøver tumorcytotoksisitet via flere mekanismer. Som et alkyleringsmiddel kan det alkylere reaktive seter på nukleoproteiner, og dermed interferere med DNA- og RNA-syntese og DNA-reparasjon. Det kan danne kryssbindinger mellom DNA-tråder, noe som hemmer DNA-replikasjon og -transkripsjon. I tillegg er det kjent at karmustin karbamoylerer lysinrester på proteiner, noe som medfører irreversibel inaktivering av enzymer, inkludert glutationreduktase. Karmustins karbamoyleringsaktivitet anses vanligvis mindre signifikant enn alkyleringsaktiviteten i dets virkning på svulster, men karbamoylering kan fungere ved å hemme DNA-reparasjon.

Karmustins antineoplastiske og toksiske aktivitet kan skyldes dets metabolitter. Karmustin og relaterte nitrosureaforbindelser er ustabile i vandige oppløsninger og nedbrytes spontant til reaktive intermediære forbindelser med alkylerings- og karbamoyleringsevne. Karmustins antitumoreffekt antas å kunne tilskrives de intermediære alkyleringsmidlene. Det er imidlertid delte meninger om betydningen av de intermediære karbamoyleringsmidlene som mediatorer for nitrosureaforbindelsenes biologiske effekter. På én side er deres karbamoyleringsaktivitet rapportert å bidra til modersubstansenes cytotoksiske egenskaper ved å hemme DNA-reparasjonsenzymer. På den annen side har det vært spekulert i at karbamoyleringssubstansene kan mediere noen av de toksiske effektene av karmustin. Karmustin passerer lett blod-hjernebarrieren på grunn av de lipofile egenskapene.

Farmakokinetikk
Distribusjon: Intravenøst administrert karmustin nedbrytes raskt, og intakt substans er ikke detekterbar etter 15 minutter. Grunnet god lipidløselighet og fravær av ionisering ved fysiologisk pH, passerer karmustin lett blod-hjernebarrieren. Nivået av radioaktivitet i cerebrospinalvæske er minst 50 % høyere enn det som måles samtidig i plasma. Kinetikken til karmustin hos mennesker kjennetegnes ved en tokammermodell. Etter intravenøs infusjon over 1 time, faller plasmanivået av karmustin bifasisk. $t_{1/2}$halveringstiden er 1–4 minutter, og $t_{1/2}$halveringstiden er 18–69 minutter.

Biotransformasjon: Det antas at karmustins metabolitter har antineoplastisk og toksisk aktivitet.

Eliminasjon: Omtrent 60–70 % av en total dose utskilles i urin innen 96 timer og ca. 10 % som respiratorisk CO_2. Resten er ikke redegjort for.

Indikasjoner
Karmustin har effekt ved følgende ondartede svulster, som monoterapi eller i kombinasjon med andre antineoplastiske midler og/eller annen terapeutisk behandling (stråling, kirurgi):

?! Hjernesvulster (glioblastom, hjernestammegliomer, medulloblastom, astrocytom og ependymom), hjernemetastaser
?! Sekundær behandling ved non-Hodgkins lymfom og Hodgkins sykdom
?! Som forbehandling (kondisjonering) før autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HPCT) ved maligne hematologiske sykdommer (Hodgkins sykdom / Non-Hodgkins lymfom).

Pediatrisk populasjon: Karmustin bør ikke brukes til barn og ungdom på grunn av høy risiko for lungetoksisitet.

Dosering og administrasjon
Skal kun administreres av spesialister med erfaring innen kjemoterapi og under adekvat medisinsk tilsyn. Se SPC pkt 4.2.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger
Svært vanlige: Myelosuppresjon. Ataksi, svimmelhet, hodepine. Øyetoksisitet, forbigående konjunktival rødhet og tåkesyn som følge av retinablødning. Hypotensjon, grunnet væskens alkoholinnhold (høydosebehandling). Flebitt. Lungetoksisitet, interstitiell fibrose (ved langtidsbehandling og kumulativ dose). Pneumonitt. Kraftig emetogent potensial. Dermatitt ved topikal bruk bedres ved redusert konsentrasjon av sammensatt produkt, hyperpigmentering, forbigående, ved utilsiktet hudkontakt. Se SPC pkt 4.8 for utfyllende informasjon.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre nitrosureaforbindelser eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i SPC pkt. 6.1. Alvorlig benmargshemming. Alvorlig (terminal) nedsatt nyrefunksjon. Barn og ungdom < 18 år. Amming.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonsanalyse

Fenytoin og deksametason, cimetidin, digoksin og melfalan. Se SPC pkt 4.5 for utfyllende informasjon.

Graviditet, amming
Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner: Kvinner skal bruke effektiv prevensjon for å unngå å bli gravide under behandling og i minst 6 måneder etter behandling. Mannlige pasienter skal rådes til å bruke adekvat prevensjon under behandling med karmustin og i minst 6 måneder etter behandling.

Graviditet: Karmustin skal ikke gis til gravide pasienter. Sikker bruk under graviditet har ikke blitt fastslått, og derfor må fordelen veies grundig mot risikoen for toksisitet. Karmustin er embryotoksisk hos rotte og kanin og teratogent hos rotte, gitt i doser tilsvarende human dose (se SPC pkt. 5.3). Dersom Carmustine Obvius brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under behandling med Carmustine Obvius, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming: Det er ukjent om karmustin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Carmustine Obvius er kontraindisert ved amming og inntil sju dager etter behandling (se SPC pkt. 4.3).

Fertilitet: Karmustin kan påvirke fertilitet hos menn. Menn skal informeres om mulig risiko for infertilitet og rådes til å gå til rådgivning vedrørende fertilitet/familieplanlegging før behandling med karmustin.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Karmustin SPC

Carmustine Macure Macure Pharma ApS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karmustin: 100 mg	1 Sett	C		15 347,30

Carmustine medac Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karmustin: 100 mg	1 Sett	C		15 347,30

L2.1.2. Antimetabolitter

Publisert: 22.06.2021
Sist endret: 29.09.2021

Egenskaper

De antimetabolitter som brukes i kreftterapi, er kjemiske analoger til normale molekyler som har viktige funksjoner i cellenes metabolisme. De forstyrrer essensielle biokjemiske reaksjonsveier ved enten å blokkere enzymer eller virke som falske substrater som inkorporeres og fører til dannelse av abnorme makromolekyler. Viktigst for cytotoksisiteten er direkte eller indirekte effekter på nukleinsyresyntesen. Det er produsert et enormt antall antimetabolitter for bruk i onkologisk behandling. Forbindelsene som er i klinisk bruk i dag, tilhører hovedgruppene:

a) **Folatanaloger:** Antifolatene (folatantagonistene) metotreksat (Metotreksat), pemetreksed (Pemetreksed) og raltitreksed (Raltitreksed) er alle nære analoger av folat. I tillegg omtales agonisten folinat (Folinat)
b) **Pyrimidinanaloger:** Azacitidin (Azacitidin), fluorouracil (Fluorouracil), kapecitabin (Kapecitabin), tegafur (Tegafur–gimeracil–oteracil), cytarabin (Cytarabin) og gemcitabin (Gemcitabin)
c) **Purinanaloger:** Tiopurinene merkaptopurin (Merkaptopurin) og tioguanin (Tioguanin) og adenosinanalogene kladribin (Kladribin) og fludarabin (Fludarabin) og klofarabin (Klofarabin) og nelarabin (Nelarabin)
d) **Tymidinbasert nukleosidanalog:**Trifluridin (Trifluridin)
e) **Cytidindeoksynukleosidanalog:** Decitabin (Decitabin)

L2.1.2.1. Metotreksat

Publisert: 22.06.2021
Sist endret: 04.01.2024

Se også Antimetabolitter

Egenskaper

Metotreksat er et antifolat som binder seg til og hemmer dihydrofolat reduktase og noen andre enzymer, bl.a. tymidylat syntase. Dihydrofolat reduktase omdanner folat til tetrahydrofolat (den aktive folatformen i cellene). Adekvat tilgang på tetrahydrofolat er essensielt for alle celler, og høy konsentrasjon av metotreksat leder til redusert omdannelse til tetrahydrofolat, redusert DNA-syntese og celledød. Legemidlet har aktivitet mot mange typer neoplastiske celler. Etter transport inn i cellen blir metotreksat (i likhet med folat) koblet enzymatisk til polyglutamater. Det blir derved mer aktivt og retineres og akkumuleres i høyere grad intracellulært. Celler med høy kapasitet for slik polyglutamatkobling har høy sensitivitet for metotreksat. Metotreksat har også betydelig antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt gjennom sine effekter på betennelsesceller og immunceller. Det virker noe svakere immunsuppressivt, men sterkere antiinflammatorisk enn syklofosfamid og azatioprin. Den antiinflammatoriske effekten utøves trolig ikke over hemning av dihydrofolat reduktase, men ved økt dannelse av adenosin, som hemmer visse betennelsesprosesser.

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er opptil 90 % ved peroral tilførsel av lave doser, men synker til 15 % ved doser over 80 mg/m2. Utskilles hovedsakelig via nyrene, opptil 90 % umetabolisert, ved aktiv tubulær sekresjon.

Halveringstiden er ved lave doser 3–10 timer, ved høye doser 8–15 timer. Eliminasjon av metotreksat kan være forsinket ved større mengder ascites og pleuraeksudat.

Indikasjoner

Se SPC for det enkelte preparat for detaljer.

a) *Onkologi:* Akutt lymfatisk leukemi hos barn og voksne. Høygradig maligne lymfomer, fortrinnsvis non-Hodgkin lymfom. Flere typer solide tumores, bl.a. osteogene sarkomer og visse andre sarkomer, koriokarsinom, brystkreft, blærekreft og hode-/halskarsinomer.
b) *Antiinflammatorisk og immunsupprimerende behandling:* Lavdosert metotreksat brukes bl.a. ved særlig refraktære tilfeller av psoriasis/psoriatisk artritt, revmatoid artritt, polymyositt, Crohns sykdom o.a.

Dosering og administrasjon

a) *Onkologi:* Metotreksat kan gis peroralt, parenteralt eller intratekalt. Intratekal injeksjon benyttes ved påvist eller estimert risiko for CNS-metastaser fordi metotreksat passerer blod-hjerne-barrieren dårlig.

   a) Konvensjonell dosering hos voksne er av størrelsesorden 25–50 mg/m2 intravenøst eller intramuskulært per uke, fordelt på en eller flere dager. Hos barn er en vanlig dose 20 mg/m2 en gang i uken. Se spesiallitteratur.
   b) Høydosebehandling: På enkelte indikasjoner brukes langt høyere doser metotreksat (opp til mange gram, gitt som infusjon) etterfulgt av tilførsel av Folinatfolinat (som er en aktiv folatanalog) som motgift («leucovorinredning»). Hensikten er å gi en kortvarig, intens metotreksateffekt. Tidspunkt, dose og varighet av folinatbehandlingen avhenger av metotreksatdose og -plasmanivå. Slik behandling gis bl.a. ved akutt lymfatisk leukemi hos barn og voksne (induksjonsbehandling), maligne lymfomer og osteosarkomer.
   Bruk av slike massive doser metotreksat er dødelig dersom de ikke etterfølges av folinat. Eliminasjonskapasiteten er et problem ved høydoseterapi og krever nøye monitorering av metotreksatkonsentrasjon i blod og spesielle tiltak som hydrering og urinalkalisering. Høydosebehandling må bare gis på spesialavdelinger som har erfaring og tilgang til fortløpende analyse av metotreksatkonsentrasjonen i plasma. NB! Prehydrering og urinalkalisering er essensielt! (Se nedenfor).
   c) Intratekal behandling gis både profylaktisk og ved påvist sentralnervøs affeksjon ved visse former av leukemi og malignt lymfom. Vanlig dosering til voksne er 12–15 mg. Se spesiallitteratur.

b) *Antiinflammatorisk/immunsuppressiv behandling*: Vanligste dose er 7,5–15 mg per uke. Metotreksat tas som én dose, uavhengig av måltid. Det er viktig å presisere overfor pasienten at medikamentet kun skal tas en dag i uken, da det er rapportert om dødsfall etter at pasienter feilaktig har tatt tablettene hver dag. Folat gis vanligvis på ukens øvrige seks dager når metotreksat gis som en ukentlig dose. Det vanligste er å starte med laveste dose metotreksat og øke etter 1–2 måneder hvis effekten uteblir. Lavdosert metotreksat i antiinflammatorisk behandling kan kombineres med glukokortikoider eller ikke steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Kombinasjon med NSAID, som kan svekke nyrefunksjonen og dermed også metotreksateliminasjonen, kan være farlig, særlig hos eldre pasienter.

Ingen behandlingspause nødvendig ved elektiv kirurgi ved behandling med metotreksat for juvenil idiopatisk artritt, se OUS NAKBUR, sist revidert november 2020.

Overdosering

Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene skyldes oro-gastrointestinal toksisitet og viser seg gjerne etter 2–3 dager som anoreksi, ulcererende gingivo-stomatitt, faryngitt, magesmerter, diaré. (Kvalme er som regel relativt lite uttalt ved konvensjonell metotreksatdosering.)

Beinmargsuppresjon med leukopeni og ev. trombocytopeni er også vanlig, men sees oftest ved noe høyere doser enn de som gir de gastrointestinale symptomene, og starter noen dager senere.

Ved høydoseterapi (se ovenfor) er det risiko for nyreskade, som også innebærer fare for en ond sirkel ved kompromittert eliminasjon og ytterligere nefrotoksisitet (og annen skade). Skikkelig hydrering (3 liter/m2/24 timer) og urinalkalisering (pH ≥ 7) reduserer faren for nyreskade og skal startes i god tid før metotreksat tilføres.

Akutt pneumonitt med lungefibrose er en potensielt farlig komplikasjon som kan komme når som helst og selv ved lave doser, og som ikke alltid er reversibel. Langtidsbehandling med lave doser kan gi utvikling av leverfibrose/levercirrhose. Leveraffeksjon med forhøyede leverenzymer er vanlig, særlig ved langvarig dosering, og selv i lave doser. Ved doser over 10 g/m2 ser man betydelig forhøyede transaminaser hos de fleste pasientene, men forandringene er reversible. Alopeci er vanlig ved høye doser.

Faren for toksiske effekter av metotreksat øker hvis virkningen av stoffet blir protrahert pga. forsinket eliminasjon ved f.eks. nedsatt nyrefunksjon, bruk av probenecid eller ved pleuraeksudat og/eller ascites (fordi metotreksat retineres). Intratekal administrasjon kan medføre både akutt og kronisk CNS-toksisitet.

Graviditet, amming

Graviditet: Metotreksat er sterkt embryotoksisk og skal ikke brukes hos gravide. Se G7.1 M (G7.1.13). Før planlagt graviditet seponeres metotreksat i minst 3 måneder. *Amming:* Ved antirevmatisk behandling er amming ikke strengt kontraindisert, men amming bør utsettes en dag etter legemiddelinntak.

Forsiktighetsregler

Kontrollere nyrefunksjon (obs. eldre) og leverfunksjon før behandling. Stor forsiktighet ved samtidig behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) og andre legemidler som i likhet med metotreksat kan svekke nyrefunksjonen og dermed gi risiko for nyreskade og forhøyede nivåer av metotreksat, med økt risiko for bivirkninger. Kombinasjon med trimetoprim eller trimetoprim-sulfa kan også øke toksisiteten av metotreksat. Forsiktighet også ved bruk av potensielt levertoksiske legemidler eller kjent høyt forbruk av alkohol. Metotreksat kan redusere utskillelsen av cisplatin med 50 %. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Kontraindikasjoner

Betydelig lever- eller nyresvikt. Graviditet.

Kontroll og oppfølging

Se T2.1.3 Bivirkninger av immunterapi (T2.1.3). Blodbildet, nyre- og leverfunksjon før og under behandling. Målinger av serumkonsentrasjon av metotreksat ved høydosebehandling.

Følgende prøver tas hver eller hver annen uke de første 3 månedene av lavdosebehandling: Hb, hvite blodlegemer, trombocytter, ALAT, ASAT, serum-kreatinin. Ved stabil dose og stabile blodprøver (f.eks. etter ca. 3 måneder) gås over til månedlige blodprøvekontroller. Ved kumulative doser som kommer opp i totalt 2–3 g og ved vedvarende forhøyete transaminaseverdier kan det være aktuelt med leverbiopsi ved langtidsbehandling. Transaminasestigning opptil to ganger normale verdier sees ofte og bør kunne aksepteres uten doseregulering, men ved høyere verdier anbefales forbigående reduksjon av dosen eller kortvarig seponeringspause. (Gjelder ikke høydose metotreksatbehandling) NB! Alkoholanamnese.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se Farmakologiportalen

Informasjon til pasient

Observere og rapportere om lunge- og infeksjonsymptomer, blødninger. Følge kontrollopplegg og rapportere uventede sykdomssymptomer. Interaksjoner med vanlige legemidler som NSAID, acetylsalisylsyre og trimetoprim-sulfa. Stor forsiktighet med levertoksiske legemidler og alkohol. Prevensjon.

Ebetrex EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 100 mg	50 ml	C		4 401,50
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 100 mg	10 ml	C		909,30

Ebetrexat Orifarm

Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	5×1.25 ml	C		–

Jylamvo Therakind (Europe) Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Mikstur, oppløsning	Metotreksat: 2 mg	60 ml	C		4 341,50

Jylamvo Therakind
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Metotreksat: 2 mg	60 ml	C		–

Metex Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Hamburg

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 7.5 mg	6×0.15 ml	C	b	916,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 7.5 mg	0.15 ml	C	b	182,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	6×0.2 ml	C	b	1 087,80
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	0.2 ml	C	b	211,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 12.5 mg	0.25 ml	C	b	222,70
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	6×0.3 ml	C	b	1 220,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	0.3 ml	C	b	233,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 17.5 mg	0.35 ml	C	b	250,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	6×0.4 ml	C	b	1 410,40
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	0.4 ml	C	b	265,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 22.5 mg	0.45 ml	C	b	274,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	6×0.5 ml	C	b	1 486,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	0.5 ml	C	b	278,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 30 mg	0.6 ml	C	b	306,20

Metex Medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate Gmbh - Wedel

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 7.5 mg	6×0.15 ml	C	b	916,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 7.5 mg	0.15 ml	C	b	182,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	6×0.2 ml	C	b	1 087,80
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	0.2 ml	C	b	211,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 12.5 mg	6×0.25 ml	C	b	1 155,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 12.5 mg	0.25 ml	C	b	222,70

Metex Medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate Gmbh - Wedel

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	6 × 0.3 ml	C	b	1 220,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	0.3 ml	C	b	233,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 17.5 mg	0.35 ml	C	b	250,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 17.5 mg	6 × 0.35 ml	C	b	1 320,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	6 × 0.4 ml	C	b	1 410,40
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	0.4 ml	C	b	265,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 22.5 mg	6 × 0.45 ml	C	b	1 463,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 22.5 mg	0.45 ml	C	b	274,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	6 × 0.5 ml	C	b	1 486,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	0.5 ml	C	b	278,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 30 mg	0.6 ml	C	b	306,20

Metex 2care4 ApS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	6 × 0.2 ml	C	b	1 087,80
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	6 × 0.3 ml	C	b	1 220,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	6 × 0.4 ml	C	b	1 410,40
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	6 × 0.5 ml	C	b	1 486,60

Methofill Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 7.5 mg	6 × 0.15 ml	C		884,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	6 × 0.2 ml	C		945,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 12.5 mg	6 × 0.25 ml	C		1 120,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	6 × 0.3 ml	C		1 144,40
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 17.5 mg	6 × 0.35 ml	C		1 282,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	6 × 0.4 ml	C		1 363,10

Methofill Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 22.5 mg	6 × 0.45 ml	C		1 391,70
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	6 × 0.5 ml	C		1 391,70

Methotrexat Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	2 ml	C	b	111,20
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 100 mg	10 ml	C		909,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 100 mg	50 ml	C		4 401,50

Methotrexat Medac GmbH (2)
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 5 mg	10 × 2 ml	C		–

Methotrexat-GRY Teva GmbH
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 50 mg	2 ml	C		–

Methotrexat-GRY farma mondo Teva GmbH
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 5 mg	2 ml	C		–

Methotrexate Cipla Cipla Europe NV

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Metotreksat: 2.5 mg	100 stk	C	b	387,70

Methotrexate Pfizer Pfizer AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Metotreksat: 2.5 mg	100 stk	C	b	387,70

Methotrexate SanoSwiss SanoSwiss UAB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Metotreksat: 2.5 mg	100 stk	C	b	387,70

Methotrexate rosemont Rosemont Pharmaceuticals
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Mikstur, oppløsning	Metotreksat: 2 mg	35 ml	C		–

Metotressato teva Teva
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	2 ml	C		–

Nordimet Nordic Group BV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 7.5 mg	4×0.3 ml	C	b	640,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 10 mg	4×0.4 ml	C	b	718,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 12.5 mg	4×0.5 ml	C	b	768,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 15 mg	4×0.6 ml	C	b	787,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 17.5 mg	4×0.7 ml	C	b	836,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 20 mg	4×0.8 ml	C	b	880,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 22.5 mg	4×0.9 ml	C	b	907,40
Injeksjonsvæske, oppløsning	Metotreksat: 25 mg	4×1 ml	C	b	953,70

L2.1.2.2. Pemetreksed

Publisert: 22.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Pemetreksed er et antifolat som hemmer cellereplikasjon ved å hemme både tymidylat syntase, dihydrofolat reduktase og andre folatavhengige enzymer involvert i biosyntese av nukleotider. Etter transport inn i cellene, kobles pemetreksed til polyglutamater. Dette forsterker aktiviteten gjennom økt og forlenget akkumulering av stoffet intracellulært.

Farmakokinetikk
Utskilles via nyrene, 70–90 % umetabolisert. Halveringstiden er 2–4 timer.

Indikasjoner
Malignt pleuralt og peritonealt mesoteliom, i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin. Lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (unntatt plateepitelkarsinom) i kombinasjon med cis- eller karboplatin i første linje, som monoterapi ved vedlikeholdsbehandling etter førstelinje, eller i andre linje ved påvist progresjon.

Dosering og administrasjon
500 mg/m2 som infusjon over 10 minutter. Stoffet kombineres ofte med cisplatin eller karboplatin. Glukokortikoid bør gis fra dagen før pemetreksed og i 3 dager for å motvirke hudreaksjoner. For å redusere

toksisitet av pemetreksed, skal det gis tilskudd av folat og B12 fra før første kur til etter at behandlingen er avsluttet. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 F (G12.5.6)

Bivirkninger
De vanligste bivirkninger er kvalme, brekninger, anoreksi, stomatitt, faryngitt, diaré, beinmargsdepresjon, tretthet, nevropatier, redusert nyrefunksjon (som regel mild), hudutslett, alopeci.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.

Forsiktighetsregler
Pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon bør unngå å ta ikke-steroide antiinflammatoriske midler fra 2 dager før til minst 2 dager etter pemetreksedbehandling.

Kontraindikasjoner
Betydelig svekket nyrefunksjon (kreatinin clearance < 45 ml/minutt). Samtidig vaksine mot gulfeber.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Metodevurdering
Itrakonazol og pemetreksed: Vedlikeholdsbehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Pemetrexed Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 25 mg	4 ml	C		2 699,-
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 25 mg	20 ml	C		12 949,50
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 100 mg	100 mg	C		2 699,-
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 500 mg	500 mg	C		12 949,50
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 1000 mg	1000 mg	C		26 664,10

Pemetrexed Fresenius Kabi Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 25 mg	4 ml	C		2 699,-
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 25 mg	20 ml	C		12 949,50

Pemetrexed medac Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Hamburg

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pemetreksed: 1000 mg	1000 mg	C		26 664,10

L2.1.2.3. Raltitreksed

Publisert: 22.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Raltitreksed er et antifolat som spesifikt hemmer enzymet tymidylat syntase. Det akkumuleres i celler i aktiv, polyglutamatkoblet form.

Farmakokinetikk
Raltitreksed metaboliseres i høy grad intracellulært til aktive polyglutamatforbindelser. Utskilles hovedsakelig umetabolisert via nyrene. Halveringstiden er 10–100 timer eller mer, muligens forårsaket av intracellulær binding.

Indikasjoner
Avansert kolorektal kreft der terapi med fluorouracil ikke er hensiktsmessig.

Dosering og administrasjon
Raltitreksed gis som intravenøs infusjon over 15 minutter Anbefalt dose er 3 mg/m2 hver 3. uke.

Overdosering
Se G12 R (G12.5.18)

Bivirkninger
Beinmargsdepresjon med leukopeni (og ev. trombocytopeni og anemi). Kvalme og brekninger. Diaré sees hyppig. Mukositt. Leveraffeksjon (som regel reversibel) er relativt vanlig.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.

Forsiktighetsregler
Nyrefunksjon og leverfunksjon må vurderes før start. Dosen må reduseres eller behandling ikke gis dersom det foreligger uttalt beinmargsdepresjon (se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1)) eller nedsatt nyrefunksjon. Betydelig gastrointestinale bivirkninger kan også nødvendiggjøre dosereduksjon. Midlet må brukes med forsiktighet hos eldre. Man må være spesielt oppmerksom på kombinasjonen av leukopeni og gastrointestinal toksisitet som kan være livstruende og kreve intensiv behandling. Folatmangel kan gi økt toksisitet.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbildet kontrolleres før hver kur (inkl. differensialtelling). Dessuten bestemmes serum-kreatinin, bilirubin og levertransaminaser.

Informasjon til pasient
Pasienten må oppsøke lege ved diaré eller feber. Prevensjon.

L2.1.2.4. Folinat

Publisert: 22.06.2021
Sist endret: 29.09.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Kalsiumfolinat er et aktivt derivat av folsyre. En anvendelse er som antidot mot metotreksat. Dette brukes ved høydosebehandling (se Legemidler i behandlingen av kreftsykdommer Cytostatika Antimetabolitter Metotreksat). En annen effekt er at folinat forsterker effekten av fluorouracil på enzymet tymidylat syntase. Dette er grunnlaget for anvendelsen av folinat i kombinasjon med fluorouracil. Preparatet er tilgjengelig som racemisk folinat.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er 30–100 % ved peroral tilførsel, og høyest ved lav dosering. Metaboliseres i tarmmucosa via dihydrofolat reduktase til den aktive hovedmetabolitt, 5-metyltetrahydrofolat. Denne omdannelsen skjer best og raskest ved peroral tilførsel. Utskilles via nyrene, 20 % umetabolisert. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 3–6 timer.

Indikasjoner
Antidot ved høydose metotreksatregimer. Brukes også i kombinasjon med fluorouracil ved visse typer gastrointestinal kreft.

Dosering og administrasjon
a) Som antidot ved høydose metotreksatregimer. Folinat gis vanligvis innen ett døgn («leucovorinredning») etter avsluttet infusjon av høydose metotreksat, først som infusjon, senere peroralt. Tidspunkt, dose og varighet avhenger av metotreksatdose og -plasmanivå. Videre dosering baseres på hyppige målinger av metotreksatnivået i plasma. Se spesiallitteratur.
b) I kombinasjon med fluorouracil: Se spesiallitteratur.

Bivirkninger
Ingen alvorlige når folinat brukes som antidot. Feber og allergiske reaksjoner er rapportert.

Graviditet, amming
Graviditet: Opplysninger mangler om bruk under graviditet. *Amming:* Kan brukes av ammende.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Kan maskere vitamin B12-mangel.

Kontroll og oppfølging
Høydose metotreksatregime, se Legemidler i behandlingen av kreftsykdommer Cytostatika Antimetabolitter Metotreksat . I kombinasjon med fluorouracil kontrolleres blodbildet før hver behandling. Ved diaré må pasienten kontrolleres nøye.

Calcio folinato sandoz Sandoz
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Folinsyre: 15 mg	10 stk	C		–

Calciumfolinat Bhardwaj Pharma
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Folinsyre: 10 mg	10 ml	C		–

Calciumfolinate Teva Teva Sweden AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Folinsyre: 15 mg	10 stk	C	b	635,60

Kalsiumfolinat Pfizer Pfizer AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Folinsyre: 10 mg	10×10 ml	C		4 148,20

Kalsiumfolinat SA Sykehusapotekene HF

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, oppløsning	Folinsyre: 100 mg	110 ml	C		–
Øyedråper, oppløsning	Folinsyre: 0.3 mg	10 ml	C		–
Øyedråper, oppløsning	Folinsyre: 3 mg	10 ml	C		–

Rescuvolin Teva B.V.
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Folinsyre: 15 mg	10 stk	C		–

L2.1.2.5. Fluorouracil

Publisert: 22.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Fluorouracil (5-FU) utøver sin virkning gjennom ulike fluorerte nukleotider, særlig 5-FUMP, 5-FUTP og 5-FdUTP, som dannes fra fluorouracil intracellulært ved ribosylering og fosforylering. En viktig effekt (ved 5-FdUMP) er hemning av enzymet tymidylat syntase og dermed blokkert dannelse av tymidylat (TMP), som er nødvendig for DNA-syntesen. I tillegg inkorporeres fluorouracilmetabolitter (5-FUTP, 5-FdUTP) i RNA og DNA, som derved skades. Fluorouracil har effekt mot mange kreftformer, spesielt epiteliale svulster, men har liten eller ingen virkning ved leukemier eller lymfomer.

Farmakokinetikk
Absorpsjonen etter peroral tilførsel er inkomplett og svært variabel. Derfor gis midlet parenteralt. Fluorouracil metaboliseres hovedsakelig i leveren via dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD). Inaktive hovedmetabolitter. DPD er gjenstand for genetisk variasjon: Pasienter med lavt nivå av DPD er spesielt sensitive for fluorouracil noe som kan føre til alvorlig toksisk kolitt eller beinmargsuppresjon. Utskilles via lungene og nyrene. Halveringstiden er 10–20 minutter og er doseavhengig.

Indikasjoner
Gastrointestinal kreft, spesielt kolorektal og analkreft. Pancreaskreft. Endokrine svulster i gastrointestinaltraktus. Cancer mammae. Kreft i hode hals. Cancer cervicis uteri. Vulvacancer. Det er i dag vanlig å kombinere fluorouracil med folinat (potensierer effekten av fluorouracil), og ofte inngår fluorouracil dessuten i regimer sammen med andre cytostatika. Fluorouracil benyttes også sammen med strålebehandling, som strålesensitiviserende. Solare keratoser, lokalbehandling (krem, salve).

Dosering og administrasjon
Fluorouracil gis intravenøst, enten som bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon. Dosen ligger som regel innen 500–1000 mg ukentlig. Ved kontinuerlig infusjon kan det gis høyere doser. Forskjellige doseringsopplegg benyttes. Se spesiallitteratur. Dosen må tilpasses den kliniske tilstanden både ved behandlingsstart og under behandlingen. Høyere dosering er vist å gi noe bedre respons, men også hyppigere bivirkninger.

Fluorouracil som enkeltstoffbehandling har vist seg å gi liten effekt og bør som regel ikke brukes. Bedre virkning oppnås ved kombinasjon med såkalt fluorouracilmodulerende behandling, i dag vanligvis folinat (som forsterker bindingen av 5-FUMP til tymidylat syntase og dermed øker effekten av fluorouracil). En vanlig benyttet dosering ved kolorektal kreft er 500 mg/m2 som bolusinfusjon, etterfulgt av 100 mg folinat etter 30 minutter, på to

påfølgende dager, med ny kur hver 14. dag. Høyere responsrate og forlenget overlevelse oppnås ved kombinasjon med andre cytostatika. I dag benyttes oftest oksaliplatin eller irinotekan i kombinasjon med fluorouracil og folinat, men toksisiteten øker klart med tillegg av oksaliplatin eller irinotekan. Se spesiallitteratur. (*www.ngicg.no*)

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Ved de doser som vanligvis benyttes, er fluorouracil som regel relativt lite toksisk, men det er betydelige variasjoner, avhengig av dosering og administrasjonsregime og som følge av individuelle forskjeller i sensitivitet, bl.a. variabel farmakokinetikk.

Vanligst er gastrointestinale reaksjoner og beinmargsdepresjon. Anoreksi, kvalme og brekninger opptrer hyppig. Magesmerter. Diaré er også vanlig og kan bli alvorlig ved langvarig infusjon. Ved toksisk kolitt (blodig avføring) må fluorouracil seponeres. Oral mukositt kan være tidlig tegn på alvorlig gastrointestinal affeksjon med mucosalesjoner og ulcerasjoner. Beinmargstoksisitet viser seg vanligvis særlig som granulocytopeni, men også anemi og trombocytopeni. Reaksjonene er ofte relativt milde, men kan kreve dosereduksjon.

Andre bivirkninger er alopeci (oftest moderat), konjunktivitt, rhinitt, neseblødning og ulike typer dermatologisk toksisitet med utslett, atrofier, hyperpigmentering og fotosensitivitet. Et spesielt syndrom som kan opptre etter lengre tids bruk, er såkalt «hand-foot syndrome», eller palmar-plantar erytrodysestesi, med tørr og atrofisk hud og noen ganger også mer alvorlige lesjoner i håndflater og fotsåler. Sjeldne, men potensielt alvorlige, bivirkninger som kan opptre ved høy dosering, er kardial affeksjon, med bl.a. brystsmerter, arytmier og nevrotoksisitet med bevissthetssvekkelse og ataksi av cerebellar type.

Bivirkningsprofilen påvirkes også av behandlingsregimet. Mens bolusinjeksjon gir størst risiko for beinmargsaffeksjon, er kontinuerlig infusjon forbundet med mer uttalte gastrointestinale bivirkninger og større risiko for utvikling av hånd-fot-syndromet.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon, redusert beinmargsfunksjon og nyreinsuffisiens. Fluorouracil kan potensere effekten av strålebehandling.

Kontraindikasjoner
Alvorlig kardial sykdom.

Kontroll og oppfølging
I palliasjonsøyemed bør en forsøke behandlingen i 8 uker før en avgjør om pasienten har nytte av den. Dersom nytteeffekt kan registreres subjektivt og objektivt, og bivirkningene er akseptable, er det vanlig å fortsette å gi behandling til det oppstår tegn til sykdomsprogresjon. Innlagte pauser ved oppnådd god effekt kan ofte være nyttig og oppleves positivt for pasienten. Under behandlingen må dosering og/eller doseringsintervaller justeres etter objektive og subjektive bivirkninger. Vanligvis er det tilstrekkelig med telling av leukocytter og trombocytter før hver kur. Siden det dreier seg om rent palliativ terapi, er det også riktig å ta hensyn til uttalte subjektive bivirkninger ved ved å redusere doser, øke behandlingsintervall eller legge inn en behandlingspause. Behandlingen må stanses ved blodig diaré.

I adjuvant sammenheng (cancer mammae, kolorektal kreft) der målsettingen er kurativ, forsøker man å gjennomføre den planlagte behandlingen, ev. med legemiddelstøtte (G-CSF).

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se Farmakologiportalen

Informasjon til pasient
Prevensjon. Vanlige bivirkninger.

Efudix specific Meda
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Krem	Fluorouracil: 50 mg	40 g	C		–
Salve	Fluorouracil: 5 % w/w	20 g	C		–

Fluorouracil Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Fluorouracil: 50 mg	10 ml	C		65,60
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Fluorouracil: 50 mg	100 ml	C		329,60
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Fluorouracil: 50 mg	50 ml	C		182,90
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Fluorouracil: 50 mg	20 ml	C		94,90

Tolak Pierre Fabre Medicament

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Krem	Fluorouracil: 40 mg	20 g	C	b	543,70

Tolak Orifarm AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Krem	Fluorouracil: 40 mg	20 g	C	b	750,30

Tolak 2care4 ApS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Krem	Fluorouracil: 40 mg	20 g	C	b	750,30

L2.1.2.6. Kapecitabin

Publisert: 22.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper

Kapecitabin er et legemiddel som brukes peroralt, og som i prinsippet utøver sin effekt som fluorouracil. Det er en prodrug, som aktiveres ved å omdannes til fluorouracil. Dette skjer trinnvis gjennom tre reaksjoner. Fordi enzymet som katalyserer det siste trinnet, tymidylat fosforylase, er påvist i høyere konsentrasjon i flere svulster enn i normale vev, er det mulig at kapecitabin kan gi en relativ tumorselektivitet når det gjelder lokal dannelse av fluorouracil og cytotoksisk effekt.

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er opptil 100 %. Metaboliseres hovedsakelig i leveren, men også i tumorvev, via flere enzymer. Den aktive substansen er 5-fluorouracil. Denne metaboliseres ytterligere av DPD (se under Fluorouracil Farmakokinetikk). Halveringstiden er 30–55 minutter.

Indikasjoner

Metastaserende kolorektal kreft. Ventrikkelkreft. Gallegangskreft. Cancer mammae, fortrinnsvis som annenlinjes behandling.

Dosering og administrasjon

Kapecitabin gis peroralt. Tablettene bør svelges med vann innen 30 minutter etter måltid. Stoffet er benyttet både som monoterapi og i kombinasjon med andre cytostatika. Den mest brukte doseringen er 2500 mg/m2 daglig, fordelt på to doser, i 14 dager etterfulgt av 7 dagers opphold (se spesiallitteratur). Ved kombinasjon med stråling gis lavere doser, vanligvis 1650 mg/m2 delt på 2 doser 5 dager per uke.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Kapecitabin har som ventet bivirkninger som ligner fluorouracil. Som for fluorouracil, er sensitiviteten for kapecitabin og risikoen for bivirkninger høyere hos pasienter med lavt nivå av det nedbrytende enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD). Meget vanlig er hånd-fot-syndromet med tørr atrofisk hud i håndflater og fotsåler, som er rapportert hos over 60 % og er hyppigere enn ved bruk av fluorouracil. Moderate gastrointestinale bivirkninger er forholdsvis vanlige, særlig kvalme, diaré, magesmerter og stomatitt. Men alvorlige reaksjoner forekommer, som lesjoner i øsofagus, ventrikkel og duodenum og gastrointestinale blødninger. Leveraffeksjon med hyperbilirubinemi forekommer. Beinmargstoksisitet er lite uttalt. Kardiotoksisitet er beskrevet.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 K (G7.1.11).

Forsiktighetsregler
Hos en tredel av pasientene må dosen justeres. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon anbefales dosereduksjon til 75 % av vanlig startdose. Hos pasienter over 70 år og ved redusert allmenntilstand anbefales startdosen redusert til 75 %, men dosen kan ev. justeres til vanlig nivå etter hvert dersom pasienten tåler det. Hvis dosen reduseres pga. bivirkninger, skal den ikke senere økes. Behandlingen må stanses ved blodig diaré eller stigende leverfunksjonsprøver (bilirubin > 3 ganger normalverdi, transaminaser > 2,5 ganger normalverdi).

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Følg pasienten nøye og vurder bivirkningene, bl.a. med tanke på dosereduksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Vanlige bivirkninger.

Capecitabine Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Kapecitabin: 150 mg	60×1 stk	C	h	362,40
Tablett	Kapecitabin: 500 mg	120×1 stk	C	h	2 193,20

Xeloda Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Kapecitabin: 500 mg	120 stk	C		–

L2.1.2.7. Tegafur–gimeracil–oteracil

Publisert: 22.06.2021
Sist endret: 31.10.2022

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Tegafur (ftorafur) er en prodrug som metaboliseres til fluorouracil (5-FU). Gimeracil virker ved å hemme nedbrytningen av 5-FU i kroppen. Oteracil er en enzymhemmer som hemmer aktiviteten av 5-FU i normal gastrointestinal slimhinne.

Farmakokinetikk
Absorpsjonen av tegafur nedsettes ved samtidig inntak av mat. Tegafur metaboliseres i leveren ved CYP2A6 til 5-fluorouracil. Den videre metabolisme av 5-FU, se under Fluorouracil Farmakokinetikk. Uendret tegafur og metabolitter utskilles i urinen. Gimeracil utskilles også hovedsakelig renalt. Halveringstiden for tegafur er 7–11 timer, for gimeracil 3–4 timer og for oteracil 2–10 timer.

Indikasjoner

?! Indisert til behandling av voksne med avansert *ventrikkelcancer* i kombinasjon med cisplatin (se SPC pkt. 5.1).

?! Som monoterapi eller i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan, med eller uten bevacizumab, til behandling av pasienter med metastatisk *kolorektal kreft* når det ikke er mulig å fortsette behandling med et annet fluoropyrimidin på grunn av hånd-fot-syndrom eller kardio-vaskulær toksisitet som ble utviklet i adjuvant eller metastatisk setting.

Se SPC.

Dosering og administrasjon
Administreres peroralt. Vanlig dose i kombinasjon med cisplatin er 25 mg/m2 (uttrykt som tegafurinnhold) 2 ganger daglig i 21 dager, gjentatt hver fjerde uke. Dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Dosebegrensende bivirkninger er beinmargssuppresjon, anoreksi, diaré og dehydrering. Diaré og dehydrering øker risikoen for nyretoksisitet av cisplatin. Andre vanlige bivirkninger er perifer nevropati og asteni.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1.3 Cytostatika C (G7.1.3).

Kontroll og oppfølging
Pasienter med anoreksi, asteni, kvalme, oppkast, diaré, stomatitt og gastrointestinal obstruksjon bør overvåkes nøye for tegn på dehydrering. Dehydrering og elektrolyttforstyrrelser bør korrigeres.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder

Tegafur-gimeracil-oteracil Tegafur-gimeracil-oteracil

Teysuno Nordic Group BV

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Tegafur: 15 mg Gimeracil: 4.35 mg Oteracil: 11.8 mg	42 stk	C	h	1 455,30
Kapsel, hard	Tegafur: 15 mg Gimeracil: 4.35 mg Oteracil: 11.8 mg	126 stk	C	h	4 293,30
Kapsel, hard	Tegafur: 20 mg Gimeracil: 5.8 mg Oteracil: 15.8 mg	42 stk	C	h	1 905,90
Kapsel, hard	Tegafur: 20 mg Gimeracil: 5.8 mg Oteracil: 15.8 mg	84 stk	C	h	3 775,60

L2.1.2.8. Cytarabin

Publisert: 22.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
En pyrimidinanalog (nukleosid) som etter intracellulær fosforylering til aktivt nukleotid, hemmer DNA syntesen og inkorporeres i og skader DNA. Antivirale og immunsuppressive egenskaper. Er effektiv mot leukemiske celler, særlig myelogene former.

Farmakokinetikk
Subkutan tilførsel gir betydelig lavere plasmakonsentrasjon enn intravenøs tilførsel. Metaboliseres i leveren til aktiv metabolitt, cytarabin trifosfat. Inaktiveres via cytidin deaminase i leveren, tarmen og nyrene. Utskilles via nyrene, metabolisert. Se SPC.

Indikasjoner
Cytostatikum. Til induksjon av remisjon ved akutt myelogen leukemi hos voksne, og til annen akutt leukemi hos voksne og barn.

Dosering og administrasjon
Kun lege med erfaring innen kjemoterapi mot kreft skal bruke cytarabin. For dosering mm, se SPC.

Gis som i.v. infusjon eller injeksjon eller s.c. injeksjon. S.c. injeksjon tolereres vanligvis godt, og kan anbefales som vedlikeholdsbehandling. Skal ikke gis intratekalt.

Dosering er enten mtp. induksjon av remisjon, og da enten kontinuerlig eller intermitterende behandling, ev. som vedlikeholdsbehandling (1 mg/kg 1-2 ganger ukentlig i.v. ev. s.c.) for å opprettholde remisjon indusert av cytarabin eller andre legemidler.

Merk at tidligere doseringsanbefalinger var som mg/kropssoverfalte. Doseringsanbefalinger konverteres mellom kroppsvekt og kroppsoverflate ved bruk av formelen: Kroppsoverflate= Kvadratroten av: ((høyde i cm x vekt i kg) / 3600).

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Kvalme, brekninger, stomatitt, ev. abdominalsmerter og diaré. Noen ganger et febrilt syndrom i forbindelse med infusjonen. Hudaffeksjon med utslett og kløe. Den dosebegrensende bivirkningen er beinmargstoksisiteten med leukopeni, anemi og trombocytopeni. Nevrotoksisitet forekommer relativt hyppig ved høy dosering og kan omfatte både perifer nevropati og CNS-affeksjon med variert symptomatologi, bl.a. fra cerebellum. De nevrologiske symptomene er som regel, men ikke alltid, reversible. Paraplegi har forekommet ved intratekal administrasjon. Konjunktivitt er relativt vanlig. Hepatitt forekommer.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 C (G7.1.3).

Forsiktighetsregler
Kraftig effekt på beinmarg. Krever omhyggelig hematologisk overvåking. Glukokortikoid øyedråper gis profylaktisk ved høydosebehandling.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Hematologisk overvåking.

Informasjon til pasient
Interaksjoner. Prevensjon.

Cytarabin Fresenius Kabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Cytarabin: 100 mg	20 ml	C		479,20
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Cytarabin: 100 mg	10 ml	C		257,70

Cytarabine Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Cytarabin: 20 mg	5×5 ml	C		824,40

Cytarabine stada Stada
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Cytarabin: 20 mg	10×5 ml	C		–

L2.1.2.9. Gemcitabin

Publisert: 21.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Pyrimidinanalog (difluorodeoksycytidin). Fosforyleres før inkorporering i DNA og hemning av DNA-syntese. Har vist effekt mot flere tumorformer. Gemcitabin er meget sterkt strålepotenserende og skal normalt sett ikke kombineres med stråleterapi!

Farmakokinetikk
Gemcitabin metaboliseres i lever, nyrer, blod mv. via cytidindeaminase. Metabolittene uskilles via nyrene. Halveringstiden er 0,5–1,5 time, avhengig av kjønn og alder (kort hos unge menn, lang hos eldre kvinner).

Indikasjon
Pankreaskreft, blærekreft, lungekreft, gallegangskreft, brystkreft og andre kreftformer.

Dosering og administrasjon
Gemcitabin gis som intravenøs infusjon. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Beinmargsdepresjon med trombocytopeni, leukopeni og anemi. Kvalme og brekninger, diaré, obstipasjon. Leverskade. Sjeldnere lungeaffeksjon. Det er rapportert fatale bivirkninger av gemcitabin i kombinasjon med torakal bestråling.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 G (G7.1.7).

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Ved kombinasjon med stråleterapi må gemcitabindosen reduseres betydelig. Strålebehandling bør vente minimum 2 uker etter gemcitabin (standard dose), og gemcitabin bør ikke gis før minimum 4 uker etter bestråling. Se spesiallitteratur.

Gemcitabin SUN Sun Pharmaceutical Ind. Europe BV

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 10 mg	180 ml	C		3 181,50

Gemcitabin SUN Sun Pharmaceutical Ind. Europe BV

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 10 mg	220 ml	C		3 880,40
Infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 10 mg	200 ml	C		3 530,90
Infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 10 mg	120 ml	C		2 133,10
Infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 10 mg	140 ml	C		2 482,50
Infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 10 mg	160 ml	C		2 832,-

Gemcitabine Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 100 mg	15 ml	C		2 657,30
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 100 mg	2 ml	C		387,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 100 mg	20 ml	C		3 531,-
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 100 mg	10 ml	C		1 783,60

Gemkabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 38 mg	26.3 ml	C		1 783,60
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 38 mg	52.6 ml	C		3 531,-
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemcitabin: 38 mg	5.26 ml	C		387,70

L2.1.2.10. Merkaptopurin

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Merkaptopurin fosforyleres intracellulært, hemmer syntesen av DNA og kan også skade DNA.

Farmakokinetikk
Merkaptopurin har meget variabel absorpsjon og er gjenstand for både intestinal metabolisme og førstepassasjemetabolisme i leveren ved metylering og oksidasjon til inaktive metabolitter. Biotilgjengeligheten er 5–40 %. Halveringstiden er 0,5–1,5 timer. Inaktiverende metylering av merkaptopurin varierer mye fra individ til individ som følge av genetisk polymorfisme for enzymet tiopurin metyltransferase (TPMT). Fordi den

resulterende variasjonen i serumkonsentrasjon kan ha betydning for toksisitet og residivfrekvens, gjøres det farmakologisk genotyping av TPMP allelvarianter før oppstart eller fenotypisk bestemmelse av dette enzymet (aktivitetsmåling i blodprøver) i forbindelse med merkaptopurinbehandling.

Indikasjoner
Akutt lymfatisk leukemi hos barn og voksne, særlig i vedlikeholdsbehandlingen.

Dosering og administrasjon
Merkaptopurin gis per os. Inntas på kvelden, minst 1 time før/ 2 timer etter inntak av meieriprodukter. For dosering, se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
Kvalme, brekninger, anoreksi, til dels stomatitt, diaré. De gastrointestinale reaksjonene er som regel mindre uttalt hos barn enn hos voksne. Den viktigste bivirkning er beinmargstoksisitet, ofte med langsom utvikling. Leverskade med transaminasestigning og ev. ikterus forekommer. Risiko for tumorlysesyndrom.

Graviditet, amming
Se SPC pkt 4.6 side 7.

Forsiktighetsregler
Redusert dose til pasienter med redusert nyre- og leverfunksjon. Hvis pasienten også får allopurinol, må dosen av merkaptopurin reduseres til 1/4; hvis ikke kan plasmakonsentrasjonen stige og gi alvorlig toksisitet.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbildet kontrolleres regelmessig. Behandlingen må styres etter leukocytt- og trombocyttall. Kontroll av leverenzymer utføres regelmessig. Ved tumorhenfall og rask celledød bør urinsyre i plasma følges.

Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se Farmakologiportalen

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Puri-Nethol Aspen Pharma Trading Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Merkaptopurin: 50 mg	25 stk	C	h	223,70

Purimmun 2care4 Generics ApS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Merkaptopurin: 50 mg	25 stk	C	h	671,20

Xaluprine Nova Laboratories Ireland Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Mikstur, suspensjon	Merkaptopurin: 20 mg	100 ml	C	h	2 940,30

L2.1.2.11. Tioguanin

Publisert: 21.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Purinanalog som både kjemisk og i virkning ligner på merkaptopurin. Særlig effektiv til induksjon av remisjon ved akutte leukemier.

Farmakokinetikk
Absorberes ca. 30 % ved peroral tilførsel. Aktiveres raskt intracellulært ved omdannelse til nukleotid og tioguanosinderivater. Metaboliseres ved metylering og deaminering og utskilles via nyrene. Data for halveringstid mangler.

Indikasjoner
Akutte leukemier.

Dosering og administrasjon
Tioguanin gis peroralt. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Kvalme og andre gastrointestinale bivirkninger er forholdsvis moderate. Tioguanin er beinmargstoksisk. Leverskade med ikterus forekommer.

Graviditet, amming
Se G7.1 T (G7.1.19).

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved nedsatt beinmargs-, lever- og nyrefunksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Lanvis GlaxoSmithKline
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Tioguanin: 40 mg	25 stk	C	h	–

Tioguanine Aspen
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Tioguanin: 40 mg	25 stk	C		–

L2.1.2.12. Kladribin

Publisert: 21.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Kladribin (2-klorodeoksyadenosin) er en purinnukleosidanalog som er resistent for deaminasen som nedbryter adenosin. Midlet akkumuleres derfor intracellulært, hvor det etter fosforylering inkorporeres i DNA og hemmer DNA-syntesen.

Farmakokinetikk
Gitt peroralt har kladribin en biotilgjengelighet på ca. 40 %. Betydelig distribusjon til vev, samt intracellulært opptak. Utskilles som uomdannet kladribin, delvis via nyrene. Halveringstiden er 15–20 timer.

Indikasjoner
Injeksjonsvæske (Litak): Hårcelleleukemi. Kladribin utprøves og har vist effekt også ved andre leukemier og ved lymfomer, og det utprøves som immunsuppressivt middel. *Peroralt (Mavenclad):* Relapserende multippel sklerose.

Dosering og administrasjon
Intravenøst (Litak): Gis som kontinuerlig intravenøs infusjon over dager. Se spesialitteratur. *Peroralt (Mavenclad):* Se preparatomtale / SPC.

Overdosering
Se G12 K (G12.5.11)

Bivirkninger
Viktigst er beinmargstoksisitet og immunsuppresjon. Generelle symptomer som brystsmerter, feber, infeksjoner og ødemer er vanlige. Andre bivirkninger inkluderer gastrointestinale reaksjoner og nevrotoksisitet. Ved de aktuelle dosene har kladribin relativt moderate bivirkninger. Ved peroral bruk: Lymfopeni, utslett, alopeci, oral eller dermal herpesinfeksjon.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 K (G7.1.11).

Forsiktighetsregler
Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2017) om kladribin og risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbildet skal kontrolleres regelmessig.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Kladribin (Mavenclad): Behandling av aktiv relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

Litak Lipomed GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Kladribin: 2 mg	5×5 ml	C		22 597,10

L2.1.2.13. Fludarabin

Publisert: 21.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Purinanalog. Legemidlet foreligger som vannløselig fludarabinfosfat og er en prodrug for fludarabin. Hemmer DNA-polymerase og flere andre enzymer. Inkorporeres også i DNA.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten for fludarabinfosfat er ca. 50 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres raskt ved defosforylering til 2-fluoro-ara-A, og videre intracellulært til aktive trifosfatforbindelser. Metabolittene utskilles via nyrene. Halveringstiden er 10–20 timer.

Indikasjoner
Kronisk lymfatisk leukemi, Waldenstrøms makroglobulinemi. Utprøves og har vist effekt også ved andre leukemier og lymfomer. Inngår i enkelte forbehandlingsregimer ved allogen stamcelletransplantasjon.

Dosering og administrasjon

a) Tabletter: 40 mg/m2 kroppsoverflate/dag i 5 påfølgende dager hver 28. dag. Kan tas uavhengig av mat
b) Intravenøst: Vanlig er kurer på 25 mg/m2 i 5 dager, med 4 ukers intervaller. Se spesiallitteratur

Overdosering
Se G12 F (G12.5.6)

Bivirkninger
Beinmargstoksisitet som kan være kumulativ og alvorlig. Hemolytisk anemi før immunsuppresjon med økt infeksjonstilbøyelighet. Stomatitt og moderat gastrointestinal toksisitet, men som regel relativt lite kvalme og brekninger. Nevrotoksisitet med alvorlig CNS-affeksjon, fortrinnsvis ved høye doser, men i sjeldne tilfeller også ved anbefalt dosering.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 F (G7.1.6).

Forsiktighetsregler
Seponering ved tegn til nevrotoksisitet.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Regelmessig nevrologisk undersøkelse.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Fludara Genzyme Europe B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Fludarabin: 10 mg	4×5 stk	C	h	5 301,10

Fludarabin Ebewe EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Fludarabin: 25 mg	5×2 ml	C		7 233,20

Fludarabine Phosphate actavis Actavis
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Fludarabin: 50 mg	50 mg	C		–

L2.1.2.14. Klofarabin

Publisert: 21.06.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Klofarabin er en deoksyadenosinanalog. Intracellulært fosforyleres klofarabin i tre trinn til en aktiv og cytotoksisk trifosfatform. Klofarabintrifosfat hemmer DNA-polymerase og ribonukleotidreduktase. Dette fører til DNA-kjedeterminering, hemmet DNA-syntese og DNA-reparasjon og induksjon av apoptose.

Farmakokinetikk
Klofarabin elimineres hovedsakelig ved renal eliminasjon. Etter 24 timer er ca. 60 % av dosen utskilt uendret i urinen. Halveringstiden for klofarabin er 4–6 timer, men aktiv metabolitt opprettholdes intracellulært i mer enn 24 timer.

Indikasjoner
Klofarabin brukes ved behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos barn. Det er også vist effekt hos voksne og ved andre leukemiformer, f.eks. akutt myelogen leukemi (AML).

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 52 mg/m2 kroppsoverflate gitt ved intravenøs infusjon over 2 timer daglig i 5 påfølgende dager. Behandlingssykluser gjentas hver 2. til 6. uke.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Dosebegrensende bivirkning hos leukemipasienter er levertoksisitet med hyperbilirubinemi og transaminasestigning. Vanlige bivirkninger er kvalme, oppkast, febril nøytropeni, infeksjoner, hodepine, dermatitt og angst. Systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), kapillærlekkasjesyndrom og tumorlysesyndrom er rapportert.

Graviditet, amming
Graviditet: Klofarabin skal ikke brukes under graviditet. Se G7.1 K (G7.1.11).

Amming: Kontraindisert ved amming. G8.1 K (G8.1.11).

Forsiktighetsregler
Klofarabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Pasienter under behandling med klofarabin bør vurderes og kontrolleres for tegn og symptomer på tumorlysesyndrom og cytokinfrisetting som kan utvikle seg til systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS)/ kapillærlekkasjesyndrom eller organdysfunksjon.

Kontroll og oppfølging
Full blod- og platetelling bør foretas rdrom og00.mmiN 15(yod-ler le)25(v) 15(erfunk mer p og k) 10(ontrollerng b) er)4(es unod-f

Indikasjoner
Nelarabin brukes ved behandling av pasienter med T-celle akutt lymfoblastisk leukemi (T-ALL) og T-cellelymfoblastisk lymfom (T-LBL).

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose til voksne er 1500 mg/m2 kroppsoverflate administrert intravenøst over 2 timer på dag 1, 3 og 5, gjentatt hver 3. uke. Til barn 650 mg/m2 administrert intravenøst over 1 time daglig i 5 dager, gjentatt hver 3. uke.

Overdosering
Se G12 N (G12.5.14)

Bivirkninger
Nevrotoksisitet, både sentral og perifer, er dosebegrensende bivirkning med tretthet, forvirring, ataksi, parestesier og perifer nevropati. Andre vanlige bivirkninger er anemi, trombocytemi, nøytropeni og infeksjoner. Tumorlysesyndrom kan forekomme.

Graviditet, amming
Graviditet: Nelarabin skal ikke brukes under graviditet, se G7.1 N (G7.1.14).

Amming: Kontraindisert ved amming, se G8.1 N (G8.1.14).

Forsiktighetsregler
Pasienter som får nelarabin anbefales å få standard intravenøs hydrering i samsvar med medisinsk praksis i behandling av hyperuremi hos pasienter med tumorlysesyndrom.

Kontroll og oppfølging
Nøye overvåkning av nevrologiske bivirkninger. Komplette blodtellinger må utføres regelmessig.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Nelarabin Nelarabin

Atriance Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske	Nelarabin: 5 mg	6×50 ml	C		21 477,20

L2.1.2.16. Azacitidin

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Azacitidin er en pyrimidinanalog som utøver sin virkning ved flere mekanismer, bl.a. ved inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade. Inkorporering av azacitidin i DNA gir inaktivering av metyltransferaser og hypometylering av DNA, noe som kan gi normalisering av inaktiverte gener involvert i cellesyklus, differensiering og celledød i kreftcellene.

Farmakokinetikk
Azacitidin metaboliseres ved spontan hydrolyse og deaminering mediert av cytidindeaminase. Halveringstiden er ca. 40 minutter, og azacitidin og metabolitter skilles hovedsakelig ut i urinen. Effekt av nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke undersøkt.

Indikasjoner
Myelodysplastiske syndromer, kronisk myelomonocytisk leukemi (KMML) og akutt myelogen leukemi (AML).

Dosering og administrasjon
Azacitidin administreres subkutant daglig i 7 dager hver 4. uke. Startdosen er 75 mg/m2 kroppsoverflate. Dosereduksjon kan være nødvendig ved hematologisk toksisitet og nyretoksisitet.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er hematologiske reaksjoner inkludert trombocytopeni, nøytropeni og leukopeni, gastrointestinale hendelser inkludert kvalme og oppkast, og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se SPC.

Forsiktighetsregler
Kraftig effekt på beinmarg. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for toksisitet ettersom azacitidin og metabolitter hovedsakelig skilles ut via nyrene.

Kontroll og oppfølging
Fullstendige blodtellinger bør utføres etter behov for å kunne overvåke respons og toksisitet, men minst før hver behandlingssyklus. Dosereduksjon kan være nødvendig ved hematologisk toksisitet og nyretoksisitet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Azacitidin: behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML). ID2020_110

Kilder
Azacitidin

Azacitidine Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	Azacitidin: 25 mg	100 mg	C	h	4 149,10

Azacitidine Stada Stada Arzneimittel AG

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	Azacitidin: 25 mg	100 mg	C	h	3 943,50

Azacitidine accord Accord Healthcare
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	Azacitidin: 25 mg	100 mg	C	h	–

Vidaza Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	Azacitidin: 25 mg	100 mg	C	h	4 149,10

L2.1.2.17. Trifluridin

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 04.01.2024

Se også Antimetabolitter

Egenskaper

Trifluridin er en antineoplastisk tymidinbasert nukleosidanalog, og tipiracilhydroklorid en tymidinfosforylase (TPase)-hemmer. Etter opptak i kreftceller blir trifluridin fosforylert av tymidinkinase, metabolisert til et DNA-substrat og inkorporert i DNA, hvor det hemmer celleproliferasjon. Da trifluridin nedbrytes raskt av TPase etter oral administrering, er TPase-hemmeren tipiracilhydroklorid tilsatt.

Farmakokinetikk

Absorpsjon: ≥57% og ≥27% av hhv. trifluridin og tipiracilhydroklorid. Tmax hhv. ca. 2 og 3 timer. Tipiracilhydroklorid øker gjennomsnittlig AUC og Cmax for trifluridin hhv. 37 og 22 ganger. Matinntak reduserer trifluridins og tipiracilhydroklorids Cmax med ca. 40%. *Proteinbinding:* Trifluridin >96%, hovedsakelig til humant serumalbumin, tipiracilhydroklorid <8%. *Fordeling*: Vd hhv. 21 og 333 liter for trifluridin og tipiracilhydroklorid. *Halveringstid:* Etter gjentatt dosering var gjennomsnittlig T1/2 for trifluridin på dag 1 og 12 av syklus 1 hhv. 1,4 og 2,1 timer, og for tipiracilhydroklorid hhv. 2,1 og 2,4 timer. Clearance etter enkeltdose hhv. 175 og 1817 ml/minutt. *Metabolisme:* Trifluridin hovedsakelig via TPase til inaktiv metabolitt. *Utskillelse:* Trifluridin hovedsakelig i urin, <3% i feces og <3% i pust, tipiracilhydroklorid 27% i urin og 50% i feces.

Indikasjoner

?! *Kolorektalcancer*: I kombinasjon med bevacizumab til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (CRC) som har fått 2 tidligere cytostatikaregimer, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og/eller anti-EGFR-midler. Som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler.

?! *Ventrikkelcancer*: Som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende ventrikkelcancer, inkl. adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere har blitt behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom.

Dosering og administrasjon

Anbefalt startdose: 35 mg/m2 administrert 2 ganger daglig på dag 1-5 og dag 8-12 av hver 28-dagers syklus, så lenge det observeres nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Dosen beregnes ut fra kroppsoverflate (BSA). Skal ikke overskride 80 mg/dose. Se egen tabell i SPC for beregning av startdose 35 mg/m2 basert på BSA.

Dosejustering kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Maks. 3 dosereduksjoner er tillatt til en minstedose på 20 mg/m2 2 ganger daglig. Doseøkning er ikke tillatt etter reduksjon. Ved ev. hematologisk og/eller ikke-hematologisk toksisitet skal kriteriene for avbrudd, gjenoppstart og reduksjon av dosering følge tabell. Se SPC.

Overdosering

Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger

De *alvorligste* observerte bivirkningene er benmargshemming og gastrointestinal toksisitet.

De *hyppigst* observerte bivirkningene (≥ 30 %) er nøytropeni (54 % [35 % ≥ grad 3]), kvalme (39 % [1% ≥ grad 3]), fatigue (35 % [4 % ≥ grad 3]), anemi (32 % [13 % ≥ grad 3]) og leukopeni (31 % [12 % ≥ grad 3]).

De *vanligste* bivirkningene som medfører seponering av behandling, dosereduksjon, doseutsettelse eller doseavbrudd er nøytropeni, generell helseforverring, anemi, febril nøytropeni, fatigue, diaré og dyspné.

Graviditet, amming

Graviditet: Trifluridin kan medføre fosterskader. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke kvinnens tilstand krever det. Kvinner må bruke svært sikker prevensjon for å unngå å bli gravide under og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Kvinner som bruker hormonelle antikonseptiva må bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon. Menn med partner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter

avsluttet behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Dyrestudier har vist utskillelse i melk. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling. *Fertilitet:* Ingen humandata. Dyrestudier indikerte ingen effekt på fertilitet.

Forsiktighetsregler
Benmargshemming, gastrointestinal toksisitet, nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, og laktoseintoleranse. Se SPC.

Kontroll og oppfølging
Se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
SPC

Lonsurf Les Laboratoires Servier (4)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Trifluridin: 15 mg Tipiracil: 6.14 mg	20 stk	C	h	6 806,10
Tablett	Trifluridin: 15 mg Tipiracil: 6.14 mg	60 stk	C	h	20 345,70
Tablett	Trifluridin: 20 mg Tipiracil: 8.19 mg	20 stk	C	h	9 062,70
Tablett	Trifluridin: 20 mg Tipiracil: 8.19 mg	60 stk	C	h	27 115,50

L2.1.2.18. Decitabin

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2021

Se også Antimetabolitter

Egenskaper
Cytidindeoksynukleosidanalog som selektivt hemmer DNA-metyltransferaser i lave doser, noe som gir genpromoterhypometylering som kan medføre reaktivering av tumorsuppressorgener, induksjon av celledifferensiering eller cellealdring, etterfulgt av programmert celledød.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Decitabin viser lineær PK, og steady state-konsentrasjon nås innen 0,5 timer. *Proteinbinding:* <1%. *Fordeling:* Beskrevet ved en lineær 2-kompartmentmodell, kjennetegnet ved rask eliminasjon fra det sentrale kompartment og relativt langsom distribusjon fra det perifere kompartment. *Halveringstid:* 68 minutter. Gjennomsnittlig plasmaclearance er >200 liter/time med moderat interindividuell variasjon. *Metabolisme:* Aktiveres intracellulært ved sekvensiell fosforylering via fosfokinaseaktivitet til korresponderende trifosfat som inkorporeres av DNA-polymerase. Hovedmetabolismeveien er sannsynligvis deaminering ved cytidindeaminase i lever, nyrer, tarmepitel og blod. I massebalansestudier representerer uendret decitabin i plasma ca. 2,4% av total radioaktivitet. *Utskillelse:* 90% i urin (4% uendret). For ytterligere opplysninger om farmakokinetiske egenskaper hos spesielle populasjoner, se SPC.

Indikasjoner
Behandling av voksne med nydiagnostisert de novo eller sekundær akutt myeloid leukemi (AML), iht. til WHO-klassifisering, som ikke er kandidater for standard induksjonskjemoterapi.

Dosering og administrasjon
Normaldosering: Administreres i en dose på 20 mg/m2 kroppsoverflate gitt som i.v. infusjon i løpet av 1 time. Dosen gjentas daglig i 5 påfølgende dager. Total døgndose skal ikke overskride 20 mg/m2, og total dose pr. behandlingssyklus skal ikke overskride 100 mg/m2. Hvis en dose glemmes skal behandlingen gjenopptas så snart som mulig, til totalt fem doser om behandlingen tolereres. Syklusen bør gjentas hver 4. uke avhengig av pasientens kliniske respons og observert toksisitet. Det anbefales at pasienten behandles i minst 4 sykluser, men

det kan ta mer enn 4 sykluser å oppnå komplett eller delvis remisjon. Behandlingen kan fortsettes så lenge pasienten viser respons, fortsetter å ha effekt eller har stabil sykdom, dvs. i fravær av klar progresjon. Dersom pasientens hematologiske verdier (f.eks. trombocyttall eller absolutt nøytrofiltall) etter 4 sykluser ikke har returnert til nivå tilsv. før behandling, eller dersom sykdomsprogresjon oppstår (antall perifere blastceller eller antall blastceller i benmarg øker), kan pasienten anses som en ikke-responder, og terapeutiske alternativer bør vurderes. Premedisinering til forebygging av kvalme og oppkast er ikke rutinemessig anbefalt, men kan gis ved behov.

Behandling av benmargssuppresjon, ved tilhørende komplikasjoner og spesielle pasientgrupper: Se SPC.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger
Vanligst rapportert (≥ 35 %) er feber, anemi og trombocytopeni. De vanligste grad 3/4 bivirkningene (≥ 20 %) var pneumoni, trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni og anemi. I kliniske studier fikk 30 % av pasientene behandlet med decitabin og 25 % av pasientene behandlet i gruppen med sammenligningspreparat, bivirkninger med fatalt utfall under behandlingen eller innen 30 dager etter siste dose med studielegemiddel. I behandlingsgruppen med decitabin var det høyere forekomst av seponering som følge av bivirkninger hos kvinner enn hos menn (43 % mot 32 %).

Graviditet, amming
Graviditet: Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk hos gravide. Risiko for mennesker er ukjent. Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen bør preparatet ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Det er ukjent hvor lang tid etter behandling det er trygt å bli gravid. Menn bør bruke sikker prevensjon og frarådes å gjøre en kvinne gravid under og i 3 måneder etter fullført behandling. Dersom graviditet foreligger, bør pasienten gjøres oppmerksom på mulig risiko for fosteret. *Amming:* Det er ukjent om decitabin eller metabolitter utskilles i morsmelk. Preparatet er kontraindisert ved amming. *Fertilitet:* Ingen data foreligger. Pga. fare for infertilitet som følge av behandlingen, bør menn få rådgivning om oppbevaring av sæd, og fertile kvinner bør få rådgivning om nedfrysing av egg før oppstart av behandling.

Forsiktighetsregler
Benmargssuppresjon: Benmargssuppresjon og komplikasjoner av benmargssuppresjon (inkl. infeksjoner og blødninger) som oppstår hos AML-pasienter, kan forverres. Det er økt risiko for alvorlige infeksjoner, med potensielt fatalt utfall. Pasienten bør derfor overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og ev. behandles omgående. Benmargssuppresjon forårsaket av decitabin er reversibel. Fullstendig blod- og trombocyttelling bør foretas regelmessig, når det er klinisk indisert, og før hver behandlingssyklus. Ved benmargssuppresjon eller tilhørende komplikasjoner kan behandlingen avbrytes og/eller støttetiltak iverksettes. *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:* Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILS) er rapportert (inkl. lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose), uten tegn på infeksiøs etiologi. Ved akutt forekommende eller uforklarlig forverring av lungesymptomer bør en grundig undersøkelse foretas, og relevant behandling startes om ILS bekreftes. *Hjertesykdom:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått hos pasienter med tidligere alvorlig stuvningssvikt eller klinisk ustabil hjertesykdom. Hjelpestoffer: Legemidlet inneholder 0,5 mmol kalium og 0,29 mmol natrium pr. hetteglass. Inneholder <1 mmol kalium (39 mg) pr. dose etter rekonstituering og fortynning, dvs. praktisk talt kaliumfritt. Se SPC.

Det er sendt ut egen Kjære helsepersonell-brev (2017) om endring i anbefalingene for fortynning av Dacogen.

Kontroll og oppfølging
Se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
SPC

Dacogen Janssen-Cilag International N.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Decitabin: 50 mg	50 mg	C		12 374,20

L2.1.3. Plantealkaloider

Publisert: 21.06.2021

Generelt

Legemidlene i denne gruppen faller i tre undergrupper:

a) **Vinkaalkaloider** (vinblastin (Vinblastin),vinflunin (Vinflunin), vinkristin (Vinkristin), vinorelbin (Vinorelbin)) hindrer polymerisering av cellenes mikrotubuli og forårsaker blokade i metafasen. Denne mekanismen er felles, men for øvrig har disse stoffene ulike kliniske virkningsspektra og bivirkninger. Vinkaalkaloidene, særlig vinkristin, forårsaker ofte perifer og autonom nevropati
b) **Taxaner** (docetaxel (Docetaxel), kabazitaxelKabazitaxel og paklitaxel (Paklitaksel) fikserer mikrotubuli i en ikke-funksjonell tilstand og blokkerer derved cellene i G2- og M-fase. De er relativt toksiske
c) **Epipodofyllotoksiner** (etoposid (Etoposid), teniposid (Teniposid)) virker også på mikrotubuli, men viktigst er sannsynligvis skade på DNA-kjeden

L2.1.3.1. Vinblastin

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper

Vinblastin har i dag et relativt snevert bruksområde (men har effekt ved flere kreftformer). Har kraftig effekt på beinmargens celler, mer enn vinkristin, men er mindre nevrotoksisk. Stoffet må gis intravenøst.

Farmakokinetikk

Metaboliseres i leveren via CYP3A til aktiv metabolitt. Utskilles via gallen og via nyrene. Terminal halveringstid er ca. 25 timer.

Indikasjoner

Maligne lymfomer. Kaposis sarkom. Langerhans histiocytose. Malignt melanom. Unntaksvis testikkelkreft og andre tumortyper.

Dosering og administrasjon

Vinblastin skal gis intravenøst, vanligvis som korttidsinfusjon i minibag. Pga. faren for lokal vevsnekrose kreves omhyggelige forholdsregler ved infusjon (se T2.1.5.2 Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum (T2.1.5.2)). Se også spesiallitteratur.

Overdosering

Se G12 V (G12.5.22)

Bivirkninger

Kvalme og andre gastrointestinale bivirkninger er som regel relativt beskjedne. Hovedproblemet er beinmargstoksisiteten, særlig nøytropeni, som er dosebegrensende. De laveste leukocytt- og trombocyttallene inntrer etter ca. 1 uke. Nevrologiske bivirkninger forekommer (men sjeldnere enn med vinkristin). Det er risiko for alvorlig obstipasjon og tarmparalyse. Vinblastin er sterkt lokalirriterende.

Graviditet, amming

Kontraindisert. Se G7.1 V (G7.1.21) og G8.1 V (G8.1.21).

Forsiktighetsregler

Vinblastin må ikke komme ekstravasalt. Nedkjøling med is må ikke benyttes ved ekstravasering. Risiko for bronkokonstriksjon når vinblastin gis i kombinasjon medmitomycin; kan komme etter en viss latenstid. Intratekal administrasjon er fatal. Redusert dose ved nedsatt leverfunksjon.

Kontroll og oppfølging

Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Leverfunksjon vurderes før start. Blodbildet kontrolleres regelmessig. Utvikling av obstipasjon bør forebygges.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Forebygge og observere obstipasjon. Observere tegn til infeksjon eller blødninger.

Velbe STADA Nordic Aps

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Vinblastin: 10 mg	10 mg	C		433,40

L2.1.3.2. Vinflunin

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Semisyntetisk vinkaalkaloidderivat med antitumoreffekt og mulig antiangiogenetisk effekt.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i lever, hovedsakelig via CYP3A4. Halveringstiden er ca. 40 timer. Utskilles via galle og i urinen.

Indikasjoner
Avansert eller metastatisk overgangscellecarcinom i urinveiene. Utprøves ved ikke-småcellet lungekreft og brystkreft.

Dosering og administrasjon
Intravenøs infusjon. For dosering, se spesiallitteratur

Overdosering
Se G12 V (G12.5.22)

Bivirkninger
Viktigste bivirkning er beinmargsdepresjon med nøytropeni og anemi. Andre vanlige bivirkninger er gastrointestinale forstyrrelser som obstipasjon, kvalme, stomatitt og diaré, alopeci, asteni og reaksjoner på infusjonsstedet.

Graviditet, amming
Kontraindisert, se G7.1 V (G7.1.21) og G8.1 V (G8.1.21).

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal injeksjon. Nedkjøling med is må ikke benyttes ved ekstravasering. Fullstendig blodtelling må gjøres før hver infusjon.

Kontraindikasjoner
Graviditet, amming. Nylig eller pågående alvorlig infeksjon.

Kontroll og oppfølging
Blodverdier og leverfunksjon vurderes. Dosejustering ved redusert lever- og nyrefunksjon og ved reduserte blodverdier.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Forebygge og observere obstipasjon. Observere tegn til infeksjon eller blødninger.

Kilder
Vinflunin Vinflunin

Javlor Pierre Fabre Medicament

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinflunin: 25 mg	10 ml	C		12 906,50
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinflunin: 25 mg	2 ml	C		2 610,30

L2.1.3.3. Vinkristin

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Vinkristin har lav myelotoksisitet, men har effekt på maligne celler utgått fra beinmargen. Dette gjør vinkristin spesielt nyttig i kombinasjon med beinmargssuppressive legemidler. Bredspektret virkningsprofil.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i stor grad i leveren via CYP3A. Utskilles hovedsakelig via gallen. Terminal halveringstid er meget variabel (20–155 timer).

Indikasjoner
Akutt leukemi hos barn. Akutt lymfatisk leukemi hos voksne. Maligne lymfomer. Småcellet lungekarsinom. Visse sarkomer. Flere tumorformer hos barn, inkludert rhabdomyosarkom, Ewings sarkom, Wilms' tumor og hjernesvulster.

Dosering og administrasjon
Vinkristin skal gis intravenøst, vanligvis som korttidsinfusjon i minibag. Pga. faren for lokal vevsnekrose om stoffet kommer ekstravasalt, kreves omhyggelige forholdsregler ved infusjon (se T2.1.5.2 Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum (T2.1.5.2)). Se også spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 V (G12.5.22)

Bivirkninger
Vinkristin er lite kvalmefremkallende og gir moderate gastrointestinale reaksjoner for øvrig; hyppigst er stomatitt og obstipasjon, tarmparalyse forekommer (se nedenfor). Stoffet særmerker seg ved meget liten beinmargstoksisitet. Alopeci er ikke uvanlig. ADH-svikt med polyuri og hyponatremi forekommer. Vinkristin er sterkt lokalirriterende, må ikke komme ekstravasalt.

Perifer nevropati er den viktigste dosebegrensende bivirkningen med parestesier, hyporefleksi, nevrittisk smerte og varierende grader av myasteni. Hjernenerveaffeksjon kan gi bl.a. heshet, ptose, diplopi. Også autonome nerver kan affiseres. Symptomer på dette er oftest tarmatoni med obstipasjon, kolikksmerter, ev. paralytisk ileus og blæreatoni. Hodepine og depressive reaksjoner i tilslutning til behandlingen har vært oppfattet som sentralnervøse reaksjoner. Mer alvorlig hjerneskade forekommer, men nesten utelukkende ved meget høye doser. Risikoen for de nevrologiske bivirkningene er doseavhengige (både enkeltdose og kumulert dose) og mer uttalt med økende alder. Dosereduksjon ansees som regel ikke nødvendig ved de tidligste (og vanlige) tegn på nevrotoksisitet (særlig parestesier og svekket akillesrefleks), men tilrådes ved mer uttalte symptomer som «dropfot». Nevropatien er som regel reversibel, men varige sekveler (f.eks. distale restpareser) forekommer.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 V (G7.1.21) og G8.1 V (G8.1.21).

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal injeksjon! Nedkjøling med is må ikke benyttes ved ekstravasering. I stedet benyttes lett oppvarming som fremskynder degradering av preparatet. Dosen reduseres ved sterkt nedsatt leverfunksjon. Risiko for bronkokonstriksjon når det gis i kombinasjon med mitomycin; kan komme etter en viss latenstid. Forsiktighet ved bruk av andre nevrotoksiske legemidler og ved nevromuskulære sykdommer. Intratekal administrasjon må ikke forekomme.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Leverfunksjon vurderes før start. Blodbildet kontrolleres regelmessig. Påse at obstipasjon ikke inntrer. Følge urinsyrenivå i plasma og unngå urinsyrenefropati ved å opprettholde høy diurese.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Observere og forebygge obstipasjon og tegn til infeksjon eller blødninger. Viktig med væsketilførsel for diuresen.

Vincristine Pfizer Pfizer AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Vinkristin: 1 mg	2 ml	C		507,60

L2.1.3.4. Vinorelbin

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Vinkaalkaloid. Stoffet har tendens til å konsentreres i lungevev.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er ca. 40 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren via CYP3A4 til aktiv hovedmetabolitt. Utskilles hovedsakelig via gallen, men også noe via nyrene. Terminal halveringstid er ca. 40 timer.

Indikasjoner
Lungekreft. Metastatisk brystkreft. Lymfomer.

Dosering og administrasjon
Behandlingen kan gis parenteralt eller peroralt. For dosering, se spesialitteratur. Ved lungekreft benyttes vinorelbin i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin. Ved palliativ tumorrettet terapi ved brystkreft administreres vinorelbin vanligvis som monoterapi. Peroral behandling gir noe mer kvalme og krever bedre antiemetisk profylakse enn parenteral administrasjon. Kapslene skal svelges hele med vann og bør tas i forbindelse med et måltid.

Overdosering
Se G12 V (G12.5.22)

Bivirkninger
Beinmargsdepresjon med nøytropeni er viktigste bivirkning. Nevrotoksisitet er mindre uttalt enn for vinkristin. Kvalme, oppkast, diaré og anoreksi er vanlig.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 V (G7.1.21) og G8.1 V (G8.1.21).

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal injeksjon! Nedkjøling med is må ikke benyttes ved ekstravasering. Leveraffeksjon krever forsiktighet og ev. dosereduksjon.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Leverfunksjon vurderes før start og under forløpet.

Informasjon til pasient
Oppsøke lege ved diaré eller feber. Prevensjon.

Navelbine Pierre Fabre Pharma Norden AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, myk	Vinorelbin: 20 mg	1 stk	C	h	551,20
Kapsel, myk	Vinorelbin: 30 mg	1 stk	C	h	796,30

Navirel Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinorelbin: 10 mg	5 ml	C		919,-
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinorelbin: 10 mg	1 ml	C		212,80

Vinorelbin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinorelbin: 10 mg	1 ml	C		212,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinorelbin: 10 mg	5 ml	C		919,10

Vinorelbin Ebewe EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinorelbin: 10 mg	5 ml	C		919,10
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Vinorelbin: 10 mg	1 ml	C		212,80

Vinorelbine Orifarm Orifarm Generics A/S

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, myk	Vinorelbin: 20 mg	1 stk	C	h	551,20
Kapsel, myk	Vinorelbin: 30 mg	1 stk	C	h	796,30

L2.1.3.5. Paklitaksel

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 03.02.2023

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Finnes i barlindbark. Binder og inaktiverer cellenes mikrotubuli, hemmer mitoser.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i stor grad i leveren via CYP2C8 og CYP3A4 til inaktive metabolitter. Terminal halveringstid er ca. 24 timer.

Indikasjoner
Se SPC for respektive preparat. Merk at det forskjell mellom de to formuleringene mht. indikasjon.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave.

Paklitaksel gis som intravenøs infusjon. Se spesiallitteratur.

Paklitaksel finnes i to ulike formuleringer, løst i makrogolglyserolricinoleat (polyoksyetylert ricinusolje) eller formulert som albuminbundne nanopartikler - nabpaklitaksel. Mest vanlig i dag er å gi paklitakselinfusjonen over 3 timer hvis paklitaksel er løst i makrogolglyserolricinoleat og over 30 minutter hvis paklitaksel gis som albuminbundne nanopartikler (nabpaklitaksel).

De to formuleringene er ikke gjensidig byttbare.

Se SPC-eksempler for de to ulike formuleringene:

?! Løst i makrogolglyserolricinoleat (polyoksyetylert ricinusolje) f.eks. Paclitaxel Accord® - SPC.
?! Albuminbundne nanopartikler (nabpaklitaksel) f.eks. Abraxane® - SPC.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
I forbindelse med selve administrasjonen kan det relativt sjelden (ca. 1 %) opptre akutt, anafylaktoid hypersensitivitetsreaksjon (sannsynligvis hovedsakelig pga. løsningsmidlet makrogolglyserolricinoleat), med urtikaria, angioødem ev. hypotensjon og bronkospasme. Reaksjonen kan være meget alvorlig og forebygges derfor ved premedikasjon (se Forsiktighetsregler Forsiktighetsregler). Anafylaksiberedskap ved infusjon.

Den viktigste dosebegrensende bivirkningen er beinmargsdepresjon. Den er vanligvis raskt innsettende og kan være alvorlig, men sjelden langvarig.

Nevrotoksisitet er forholdsvis vanlig, spesielt som sensorisk nevropati. Effekten er doseavhengig, og risikoen øker ved multiple behandlinger og ved kombinasjon med, eller tidligere bruk av, andre nevrotoksiske legemidler. Kramper kan forekomme.

Gastrointestinale bivirkninger som stomatitt og diaré sees ofte, mens kvalme og brekninger som regel ikke er spesielt uttalt. Alle pasientene får alopeci. Andre vanlige bivirkninger er et myalgi/artralgi-syndrom, sjeldnere kutane ulcerasjoner, myopatier. Kardiale reaksjoner, særlig ledningsforstyrrelser. De viser seg oftest som asymptomatisk bradykardi (som regel uten klinisk betydning), men det kan også oppstå alvorligere arytmier/ hjerteblokk.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 P (G7.1.16) og G8.1 P (G8.1.16).

Forsiktighetsregler
Ha utstyr for anafylaksibehandling klart og observer for opptreden av hypersensitivitetsreaksjoner (dyspné, hypotensjon, angioødem, urtikaria). Dette gjelder ved paklitaksel løst i makrogolglyserolricinoleat og særlig ved første kur. For å forebygge hypersensitivitetsreaksjonen brukes langsom dråpetakt og premedikasjon med glukokortikoid (eks. 20 mg deksametason) 12 og 6 timer før infusjon og antihistaminer (både H1 og H2-antagonister intravenøst) 30 minutter før infusjon. Bruk EKG-overvåkning hvis det er symptomer på kardial affeksjon under administrasjonen. Pasienter med sterkt redusert leverfunksjon bør ikke behandles med paklitaksel.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2014) om synlige tråder i infusjonspose til intravenøs bruk (Abraxane).

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbildet kontrolleres regelmessig. Leverfunksjonen kontrolleres før behandling. EKG bør kontrolleres før behandling, og man bør være oppmerksom på ev. eksisterende koronarinsuffisiens.

Informasjon til pasient
Hypersensitivitetsreaksjoner og hjertesymptomer. Prevensjon.

Abraxane Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til infusjonsvæske, dispersjon	Paklitaksel: 100 mg	100 mg	C		3 285,-

Paclitaxel Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	5 ml	C		1 307,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	16.7 ml	C		4 283,60
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	50 ml	C		12 752,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	25 ml	C		6 394,60

Paclitaxel Fresenius Kabi Fresenius Kabi Norge AS - Halden

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	16.7 ml	C		4 283,60
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	25 ml	C		6 394,60
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	5 ml	C		1 307,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Paklitaksel: 6 mg	50 ml	C		12 752,90

Pazenir Ratiopharm GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til infusjonsvæske, dispersjon	Paklitaksel: 100 mg	100 mg	C		3 285,-

L2.1.3.6. Docetaxel

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Binder og inaktiverer mikrotubuli, hemmer mitose og induserer apoptose.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren via CYP3A4 til inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via gallen, men også noe via nyrene. Terminal halveringstid er 10–18 timer.

Indikasjoner
Brystkreft. Stoffet brukes også ved ikke-småcellet lungekreft, hormonrefraktær prostatakreft og flere andre tumorformer.

Dosering og administrasjon
Docetaxel tilføres som intravenøs infusjon. Vanlig brukt dose er 75–100 mg/m2 hver 3. uke. Kan også gis som ukentlige kurer i lavere dose. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 D (G12.5.4)

Bivirkninger
Akutt hypersensitivitetssyndrom kan utløses i forbindelse med initial administrasjon av docetaxel, men sjeldnere enn for paklitaxel. Dosebegrensende bivirkning er beinmargsdepresjon med nøytropeni. Mange av pasientene får hudreaksjoner med kløe, hudutslett, negleforandringer og i enkelte tilfeller alvorlige reaksjoner med hudavstøtning. Væskeretensjon, med ødemer, ascites, pleuraeffusjon m.m. sees relativt hyppig. Årsaken synes ikke å være kardial eller renal affeksjon, og tilstanden reagerer dårlig på vanlig diuretisk behandling, men glukokortikoider har en viss forebyggende effekt. Nevrotoksisitet forekommer, men er som regel ikke alvorlig, mest vanlig er parestesier. Andre bivirkninger er mukositt, diaré, alopeci, myalgier/artralgier.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 D (G7.1.4) og G8.1 D (G8.1.4).

Forsiktighetsregler
Overvåking med anafylaksiberedskap nødvendig mht. hypersensitivitetsreaksjon under oppstart av infusjonen. Kun ca. 1% vil få en allergisk reaksjon, og denne kommer som regel innen få minutter etter start av infusjonen. Risikoen reduseres sterkt ved premedikasjon med glukokortikoid som starter en eller flere dager før docetaxel. Leverfunksjonen må vurderes før behandlingens start. Ev. reduksjon av dosen hvis leverfunksjonen er betydelig nedsatt. Spesiell overvåking av pasienter med væskeretensjon i form av pleuraeksudat, ascites og perikardeksudat.

Kontraindikasjoner
Tidligere alvorlig hypersensitivitetsreaksjon på docetaxel eller polysorbat 80 (finnes i infusjonsløsningen). Lavt antall nøytrofile granulocytter. Graviditet og amming. Sterkt nedsatt leverfunksjon.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Blodbildet.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling.

Docetaxel Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Docetaksel: 20 mg	1 ml	C		1 471,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Docetaksel: 80 mg	4 ml	C		5 278,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Docetaksel: 160 mg	8 ml	C		10 413,60

Docetaxel Kabi Fresenius Kabi Oncology Plc

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Docetaksel: 20 mg	1 ml	C		1 471,40

Docetaxel Kabi Fresenius Kabi Oncology Plc

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Docetaksel: 80 mg	4 ml	C		5 278,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Docetaksel: 160 mg	8 ml	C		10 413,60

L2.1.3.7. Kabazitaxel

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Binder og inaktiverer cellenes mikrotubuli, hemmer mitose og induserer apoptose.

Farmakokinetikk
Kabazitaxel metaboliseres i lever, hovedsakelig via CYP3A4 og i mindre grad av CYP2C8. Metabolittene utskilles i feces. Terminal halveringstid 80–95 timer.

Indikasjoner
Hormonrefraktær metastatisk prostatacancer, tidligere behandlet med docetaxel.

Dosering og administrasjon
Kabazitaxel administreres intavenøst. Anbefalt dosering er 25 mg/m2 hver 3. uke, gitt sammen med prednisolon.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Dosebegrensende bivirkning er nøytropeni. Andre vanlige bivirkninger er anemi, leukopeni, trombocytopeni, diaré, kvalme og oppkast. Perifer nevropati, nyresvikt, arytmier og alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner forekommer.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Premedikasjon med antihistamin, histamin H2-antagonist og glukokortikoid pga. fare for hypersensitivitetsreaksjoner. Antiemetikaprofylakse. Tilstrekkelig hydrering av pasienten for å hindre nyresvikt.

Kontraindikasjoner
Redusert leverfunksjon. Nøytropeni.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Metodevurdering
Kabazitaksel (Jevtana): Andrelinjebehandling av prostatakreft.

Kabazitaksel (Jevtana). Ny vurdering. Bruk ved hormonrefraktær prostatakreft.

Cabazitaxel STADA Stada Arzneimittel AG

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Kabazitaksel: 20 mg	3 ml	C		50 928,30

Jevtana Sanofi Winthrop Industrie

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning	Kabazitaksel: 40 mg	1 Sett	C		50 928,30

L2.1.3.8. Etoposid

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Hemmer av topoisomerase II. Cytostatisk effekt i S- og G2-fase av cellesyklus.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er ca. 50 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres til en viss grad i leveren ved hydroksylering via CYP3A4. Utskilles via nyrene delvis umetabolisert, og via gallen, i ca. like store mengder. Halveringstiden er 6–8 timer.

Indikasjoner
Testikkelkreft, småcellet lungekreft, akutte leukemier hos barn og voksne, maligne lymfomer, nevroblastom, rhabdomyosarkom, osteogent sarkom og germinalcellesvulster hos barn.

Dosering og administrasjon
Etoposid kan gis både intravenøst og peroralt. Intravenøs tilførsel skal skje langsomt (over minst 30 minutter) som infusjon i tilstrekkelig stort volum for å hindre utfelling. Flere doseregimer brukes. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 E (G12.5.5)

Bivirkninger
For rask injeksjon kan gi blodtrykksfall. Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme. Kvalme og brekninger er vanlig, men oftest ikke uttalt. Stomatitt. Beinmargstoksisitet med leukopeni og trombocytopeni er den viktigste og dosebegrensende bivirkning. Alopeci. Flebitt. Hepatotoksisitet. Lett nevropati.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Anafylaksiberedskap. Nedsatt lever- og nyrefunksjon fører til redusert eliminasjon og økte plasmakonsentrasjoner.

Kontroll og oppfølging
Blodbildet kontrolleres før og regelmessig under behandling. Lever- og nyrefunksjon kontrolleres før behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Observere tegn til infeksjon og blødninger.

Eto-GRY Teva GmbH
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5 ml	C		–

Etopophos orifarm Cheplapharm
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 100 mg	10×100 mg	C		–

Etoposid Ebewe EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5×5 ml	C		761,30

Etoposid Fresenius Kabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5 ml	C		181,30

Etoposid fresenius kabi Fresenius Kabi
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5 ml	C		–

Etoposide Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5 ml	C		181,30

Etoposide accord Accord
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5 ml	C		–

Etoposide accord Accord Healthcare
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	10 ml	C		–

Etoposide sandoz
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Etoposid: 20 mg	5 ml	C		–

Vepesid Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, myk	Etoposid: 50 mg	20 stk	C	h	1 751,20
Kapsel, myk	Etoposid: 50 mg	20 stk	C		–

L2.1.3.9. Teniposid

Publisert: 21.06.2021

Se også Plantealkaloider

Egenskaper
Nært beslektet med etoposid. Hemmer topoisomerase II.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren, bl.a. via CYP3A4. Utskilles hovedsakelig via nyrene, 20 % umetabolisert. Halveringstiden varierer fra 6 til 20 timer.

Indikasjoner
I sjeldne tilfeller ved akutte leukemier hos barn og voksne. Visse lymfomer. Nevroblastomer hos barn.

Dosering og administrasjon
Gis intravenøst. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Blodtrykksfall ved rask administrasjon. Anafylaktiske reaksjoner. Kvalme og brekninger. Beinmargsdepresjon med leukopeni og trombocytopeni. Reversibelt håravfall. I sjeldne tilfeller irritasjon i urinblære.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Anafylaksiberedskap. Beinmargsfunksjonen følges. Lever- og nyrefunksjonen vurderes før behandling mht. ev. dosereduksjon.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1). Beinmargsfunksjon kontrolleres regelmessig før og under behandling. Lever- og nyrefunksjon kontrolleres før behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Observere tegn til infeksjon og blødninger.

Vumon Ukjent (2)
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske	Teniposid: 10 mg	10 × 5 ml	C		–

L2.1.4. Cytotoksiske antibiotika

Publisert: 21.06.2021

Generelt

Noen antibiotika, som er så toksiske for animalske celler at de er uaktuelle i infeksjonsbehandling, er viktige antitumormidler.

a) **Antrasykliner og beslektede stoffer:** Antrasyklinene, dvs. doksorubicin, epirubicin, daunorubicin og idarubicin, er noen av våre mest brukte cytostatika. De er innbyrdes svært like, kjemisk og farmakologisk. Også antracenderivatene mitoksantron og piksantron er nært beslektet med antrasyklinene. Mekanismen for disse stoffenes antitumoreffekt er kompleks. De binder seg (interkalerende) til DNA og hemmer topoisomerase-II, med derav forstyrret DNA-struktur og kjedebrudd, men deres sterke tendens til å generere frie radikaler bidrar trolig også til cytotoksisiteten.
Antrasyklinene er effektive cytostatika som benyttes ved ulike solide svulster og hematologiske kreftformer hos både voksne og barn. Doksorubicin har bredest anvendelse.
Kardiotoksisitet: Av stor klinisk viktighet er den spesielle kardiotoksisiteten som er felles for alle antrasyklinene og mitoksantron. Som regel er det den dosebegrensende bivirkningen. Mekanismen antas å involvere frie radikaler med skade av plasmamembranen og intracellulære strukturer i myokardcellene. I noen tilfeller oppstår akutt, som regel forbigående, hjerteaffeksjon, men vanligere er en progressiv, doseavhengig, kumulativ og delvis irreversibel kardiomyopati, som i mange tilfeller gir kliniske symptomer først lenge etter at behandlingen er avsluttet, og som kan føre til alvorlig hjertesvikt. Hvis denne tilstanden først har manifestert seg, har den dårlig prognose med høy mortalitet. Fordi det er vanskelig å basere doseringen på tidlig deteksjon av begynnende hjerteskade, er det for alle antrasyklinene og mitoksantron vanlig praksis å holde total (kumulativ) dose innen grenser som erfaringsmessig gir forholdsvis liten risiko for myokardskade. Disse grensene er angitt nedenfor under de enkelte stoffene.

b) **Andre cytotoksiske antibiotika:** De øvrige cytostatika av typen antibiotika; bleomycin, daktinomycin, mitomycin og streptozocin, utgjør en heterogen gruppe både mht. virkemåte og klinisk anvendelse.

L2.1.4.1. Doksorubicin

Publisert: 21.06.2021

Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper

Hemmer topoisomerase II og skader DNA. Kraftig cytotoksisk. Svært vevsirriterende.

Farmakokinetikk

Metaboliseres i stor grad i leveren til aktiv metabolitt, doksorubicinol. Utskilles hovedsakelig via gallen, men også via nyrene. Terminal halveringstid er 20–50 timer.

Indikasjoner

Doksorubicin er en av de mest anvendte cellegiftene, med effekt på en rekke solide svulster og hematologiske kreftformer. Brukes ved akutte leukemier hos barn og voksne, maligne lymfomer (både Hodgkin og non-Hodgkin), cancer mammae, corpuscancer, småcellet lungekarsinom, cancer ventriculi, cancer hepatis, cancer thyreoideae og endokrine svulster i gastrointestinaltraktus. Flere typer kreft i urogenitaltraktus, osteogent sarkom og andre sarkomer, Wilms' tumor og hepatoblastom.

Dosering og administrasjon

Administreres som intravenøs korttidsinfusjon i minibag. Flere doseringsregimer benyttes (se spesiallitteratur). I høydosert kombinasjonsbehandling er dosene i mange protokoller 40–75 mg/m2 med 2–3 ukers intervaller (kurativ behandling) eller 20 mg (totaldose, dvs. ikke per m2) ukentlig ved palliativ lavdosebehandling. Ved myelomatose brukes kontinuerlig døgninfusjon som ledd i det såkalte VAD-regimet.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Doksorubicin er sterkt lokalirriterende og gir alvorlig lokal vevsnekrose dersom det kommer ekstravasalt. Anafylaktiske reaksjoner forekommer. Feber. Kvalme, brekninger, anoreksi, stomatitt og diaré er vanlig. Beinmargstoksisiteten er kraftig og på kort sikt den dosebegrensende bivirkning. Nøytropeni er mest uttalt, med laveste verdier etter ca. 7–14 dager.

Kardiotoksisiteten manifesterer seg både som akutte komplikasjoner og som progressiv kardiomyopati. Under infusjonen, og noen timer til døgn etterpå, kan det oppstå ledningsforstyrrelser med arytmier og i sjeldne tilfeller et perikarditt-/myokarditttsyndrom med akutt stuvningssvikt. Disse reaksjonene er som regel forbigående. Vanligere og mer alvorlig er en progressiv myokardskade, der de kliniske symptomene utvikler seg snikende og ofte debuterer lenge etter at behandlingen er avsluttet. Tilstanden er kumulativt doseavhengig. Uakseptabel hyppighet av hjertemuskelskade opptrer ved totale kumulative doser på 300–550 mg/m2 kroppsoverflate ved vanlige regimer (lavest hos barn) og 750 mg/m2 ved palliativ lavdosebehandling. Risikoen øker ved preeksisterende hjertesykdom eller behandling som rammer hjertet, bl.a. stråling mot mediastinum. Barn er spesielt sensitive for kardiotoksisiteten. Hos barn bør kumulativ doksorubicindose ikke overstige 350 mg/m2. Overholdes maksimale kumulative doser, er progressiv kardiomyopati sjelden.

Andre bivirkninger: Alopeci er hyppig, men reversibel. Rød urin den første tiden etter infusjonen skyldes fargen i legemiddel/metabolitt (ikke hematuri).

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal infusjon! Se T2.1.5.2 Praktisk bruk av cytostatika (T2.1.5.2). Observer grensene for kumulativ dosering. Forsiktighet og dosereduksjon ved redusert lever- og eller nyrefunksjon.

Kontraindikasjoner
Uttalt myelosuppresjon av tidligere behandling med andre cytostatika eller ved strålebehandling. Oppnådd grense for kumulativ dosering (må vurderes i lys av nytteeffekt hos den enkelte pasient og alternative terapimuligheter ved palliativ behandling).

Kontroll og oppfølging
Vurder kardial status før, under og etter behandling med doksorubicin. Hjertesykdom i anamnesen? Strålebehandling mot mediastinum? EKG er ikke tilstrekkelig for å oppdage begynnende myokardskade. Bedre sensitivitet oppnås ved ekkokardiografi og myokardscintigrafi (se …). Spesielt hos barn kan det være riktig å følge hjertets tilstand ved regelmessig bruk av ekkokardiografi, både under behandlingen for å kunne stoppe antrasyklinmedikasjon ved minste tegn til myokardskade (også før vanlig akseptert kumulativ dosegrense) og etter endt behandling frem til gjennomgått pubertet.

Blodbildet må kontrolleres før og regelmessig under behandling. Lever- og nyrefunksjon kontrolleres før og etter behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Rødfarging av urin er ufarlig (ikke hematuri). Myokardaffeksjon kan manifestere seg hos det voksende barn mange år etter endt behandling og kan derfor ha innvirkning på valg av yrke og fritidsaktiviteter.

Adriamycin Pfizer AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	10 ml	C		253,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	25 ml	C		580,50
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 50 mg	50 mg	C		800,30

Caelyx pegylated liposomal Baxter
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	10 ml	C		–

Caelyx pegylated liposomal Baxter Holding B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	10 ml	C		4 699,20

Doxorubicin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	5 ml	C		145,10
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	10 ml	C		253,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	100 ml	C		2 213,10
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	25 ml	C		580,50

Doxorubicin Ebewe EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	25 ml	C		580,50

Doxorubicina hikma Hikma
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Doksorubicin: 2 mg	25 ml	C		–

L2.1.4.2. Epirubicin

Publisert: 21.06.2021

Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper
Hemmer topoisomerase II og skader DNA. Svært vevsirriterende.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren til aktiv metabolitt, epirubicinol, som hovedsakelig utskilles via gallen i feces, ca. 25 % utskilles sammen med uforandret legemiddel via nyrene. Terminal halveringstid er 30–40 timer.

Indikasjoner
Mammacancer. Småcellet lungekarsinom. Cancer ventriculi. Rhabdomyosarkom. Enkelte andre tumorformer.

Dosering og administrasjon
Administreres som intravenøs korttidsinfusjon i minibag. Flere doseringsregimer benyttes (se spesiallitteratur). Vanlig er 50–90 mg/m2 med 3 ukers intervaller i høydoseregimer og 20–25 mg (totaldose, dvs. ikke per m2) ukentlig ved palliativ lavdosebehandling.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Alvorlig vevsnekrose om stoffet kommer ekstravasalt. Anafylaktiske reaksjoner forekommer. Kvalme, brekninger, anoreksi, stomatitt og diaré er vanlig. Kraftig beinmargstoksisitet.

Akutt og kronisk kardiotoksisitet. Progressiv, alvorlig myokardskade kan vise seg klinisk lenge etter at behandlingen er avsluttet. Tilstanden er kumulativt doseavhengig. Grensen for (kumulativ) totaldose for epirubicin settes vanligvis til 900 mg/m2 kroppsoverflate.

Andre bivirkninger: Alopeci. Rød urin etter infusjonen skyldes fargen i legemiddel/metabolitt.

Bivirkningene av epirubicin, også kardiotoksisiteten, er noe mindre enn for doksorubicin, muligens pga. raskere eliminasjon (men terapeutisk effekt er også tilsvarende mindre). Sannsynligvis ekvitoksisk med doksorubicin i farmakologisk ekvivalente doser.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal infusjon! Se T2.1.5.2 Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum (T2.1.5.2). Observer grensen for kumulativ dosering. Forsiktighet og dosereduksjon ved redusert lever- og eller nyrefunksjon

Kontraindikasjoner
Uttalt myelosuppresjon av tidligere behandling med andre cytostatika eller ved strålebehandling.

Kontroll og oppfølging
Vurder kardial status før, under og etter behandling med epirubicin. Hjertesykdom i anamnesen? Strålebehandling mot mediastinum? (Se også doksorubicin Kontroll og oppfølging.)

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Rødfarging av urin er ufarlig (ikke hematuri).

Epirubicin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	5 ml	C		198,60
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	50 ml	C		1 660,10
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	25 ml	C		848,20
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	10 ml	C		361,-

Epirubicin medac Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	10 ml	C		361,-
Injeksjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	25 ml	C		848,20
Injeksjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	5 ml	C		198,60
Injeksjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	50 ml	C		1 660,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Epirubicin: 2 mg	100 ml	C		3 283,90

L2.1.4.3. Daunorubicin

Publisert: 21.06.2021

Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper
Hemmer topoisomerase II og skader DNA. Kraftig cytotoksisk. Svært vevsirriterende.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren til aktiv metabolitt, daunorubicinol. Utskilles hovedsakelig via gallen, men også via nyrene, 13–25 %. Terminal halveringstid er 14–20 timer.

Indikasjoner
Akutte leukemier, særlig myelogen type.

Dosering og administrasjon
Doseringen er individuell; i induksjonsbehandling av akutt myelogen leukemi brukes ofte 50–90 mg/m2 daglig i 3 dager. Administreres som intravenøs infusjon i minibag.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Alvorlig vevsnekrose om stoffet kommer ekstravasalt. Anafylaktiske reaksjoner forekommer. Kvalme, brekninger, anoreksi, stomatitt og diaré er vanlig. Kraftig beinmargstoksisitet. Akutt og kronisk kardiotoksisitet. Progressiv, alvorlig myokardskade kan vise seg klinisk lenge etter at behandlingen er avsluttet. Tilstanden er kumulativt doseavhengig. Grensen for (kumulativ) totaldose for daunorubicin settes vanligvis til 1000 mg/m2 kroppsoverflate. Andre bivirkninger: Alopeci. Rød urin etter infusjonen skyldes fargen i legemiddel/metabolitt.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal infusjon! Se T2.1.5.2 Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum (T2.1.5.2). Observer grensen for kumulativ dosering. Forsiktighet og dosereduksjon ved redusert lever- og eller nyrefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Vurder kardial status før, under og etter behandling med daunorubicin. Hjertesykdom i anamnesen? Strålebehandling mot mediastinum? (Se også doksorubicin Kontroll og oppfølging.)

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Rødfarging av urin er ufarlig (ikke hematuri).

Cerubidin Sanofi-aventis Norge (3)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Daunorubicin: 20 mg	10×20 mg	C		2 841,90

L2.1.4.4. Idarubicin

Publisert: 21.06.2021

Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper
Hemmer topoisomerase II og skader DNA. Kraftig cytotoksisk. Svært vevsirriterende.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er 25–30 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren til aktiv metabolitt, idarubicinol. Utskilles både via nyrer og lever. Terminal halveringstid for aktive substanser totalt er 15–40 timer.

Indikasjoner
Akutt leukemi, særlig myelogen type.

Dosering og administrasjon
Administreres enten peroralt eller som intravenøs infusjon i minibag. Dosering er oftest 8–12 mg/m2 daglig i 3–5 dager.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Alvorlig vevsnekrose om stoffet kommer ekstravasalt. Anafylaktiske reaksjoner forekommer. Kvalme, brekninger, anoreksi, stomatitt og diaré er vanlig. Kraftig beinmargstoksisitet. Akutt og kronisk kardiotoksisitet. Alvorlig, progressiv myokardskade kan vise seg klinisk lenge etter at behandlingen er avsluttet. Tilstanden er kumulativt doseavhengig. Grensen for kumulativ dose vanligvis 100 mg/m2 kroppsoverflate. Andre bivirkninger: Alopeci. Rød urin skyldes fargen i legemiddel/metabolitt.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Unngå ekstravasal infusjon! Se T2.1.5.2 Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum (T2.1.5.2).

Observer grense for total dose. Forsiktighet og dosereduksjon ved redusert lever- og eller nyrefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Vurder kardial status før, under og etter behandling med idarubicin. Hjertesykdom i anamnesen? Strålebehandling mot mediastinum? (Se også doksorubicin Kontroll og oppfølging.)

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Rødfarging av urin er ufarlig (ikke hematuri).

Idarubicin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Idarubicin: 5 mg	5 ml	C		1 365,30
Injeksjonsvæske, oppløsning	Idarubicin: 10 mg	10 ml	C		2 655,60

Zavedos Pfizer AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Idarubicin: 5 mg	5 mg	C		1 358,80
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Idarubicin: 10 mg	10 mg	C		2 642,80

Zavedos Pfizer
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Idarubicin: 1 mg	10 ml	C		–
Injeksjonsvæske, oppløsning	Idarubicin: 1 mg	5 ml	C		–

Zavedos Oral Pharmacia
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Idarubicin: 5 mg	3 stk	C	h	–

L2.1.4.5. Mitoksantron

Publisert: 21.06.2021

Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper
Binder seg til DNA og interfererer trolig med topoisomerase II. Kjemisk og farmakologisk har mitoksantron slektskap med antrasyklinene (se f.eks. Doksorubicin).

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter som hovedsakelig utskilles via gallen. Terminal halveringstid er meget lang og svært varierende, 20–215 timer, gjennomsnittlig 75 timer.

Indikasjoner
Har vist effekt ved brystkreft, akutte leukemier og lymfomer. Prøves ut ved flere kreftformer.

Dosering og administrasjon
Gis intravenøst, vanligvis som korttidsinfusjon i minibag. Dosering, se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Kvalme og brekninger, oftest relativt moderat. Mukositt. Beinmargstoksisitet som særlig rammer granulocyttene, er den dosebegrensende bivirkning. Stoffet er kardiotoksisk, tilsynelatende mindre enn doksorubicin/daunorubicin, men i prinsippet må det tas de samme forholdsregler, også mht. preeksisterende hjertesykdom og tidligere bruk av antrasykliner. Grense for kumulativ dose: 160–180 mg/m2. Barn er spesielt sensitive for kardiotoksisiteten.

Graviditet, amming, forsiktighetsregler og kontroll
Se antrasykliner, f.eks. Doksorubicin.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Se antrasykliner, f.eks. Doksorubicin. Urin blir blågrønn inntil ett døgn etter administrasjon.

Mitoxantron Ebewe EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Mitoksantron: 2 mg	5×10 ml	C		13 345,-
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Mitoksantron: 2 mg	5×5 ml	C		6 690,60

Novantrone Viatris AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Mitoksantron: 2 mg	5 ml	C		1 367,10

L2.1.4.6. Piksantron

Publisert: 21.06.2021

Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper
Piksantron er et cytotoksisk aza-antracendion-antrasyklinderivat som alkylerer DNA direkte ved å danne stabile DNA-addukter og dobbelttrådige DNA-brudd og er en svak inhibitor av topoisomerase II. Piksantron har strukturlikhet med mitoksantron, men mangler 5,8-dihydroksyfenyl-ringen som trolig er ansvarlig for mitoksantrons kardiotoksisitet.

Farmakokinetikk
Piksantron metaboliseres i liten grad og skilles hovedsakelig uendret ut i feces. Halveringstiden er ca. 12 timer.

Indikasjoner
Multiple residiverende eller refraktære aggressive non-Hodgkin B-celle-lymfomer.

Dosering og administrasjon
Piksantron administreres intravenøst. Anbefalt dose er 50 mg piksantronbase/m2 på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus, i opptil 6 sykluser.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Den vanligste bivirkningen er beinmargshemning, spesielt nøytropeni, men også lymfocytopeni og trombocytopeni. Andre bivirkninger er kvalme, oppkast, blåfarging av hud og urin, samt alopeci. Piksantron har lavere kardiotoksisitet enn doksorubicin og mitoksantron.

Graviditet, amming
Se G7 og G8.

Forsiktighetsregler
Før start av behandling skal det alltid foretas en vurdering av blodverdier, serumnivå av totalt bilirubin og kreatinin, samt hjertefunksjon målt som venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon.

Kontraindikasjoner
Immunisering med levende virusvaksiner. Alvorlig beinmargssuppresjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Piksantron Piksantron

Pixuvri Les Laboratoires Servier (4)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Piksantron: 29 mg	29 mg	C		6 758,30

L2.1.4.7. Amsakrin

Publisert: 21.06.2021
Se også Cytotoksiske antibiotika

Egenskaper
Hemmer topoisomerase II, skader derved DNA.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren til inaktiv metabolitt. Utskilles hovedsakelig via gallen. Halveringstiden er ca. 7 timer.

Indikasjoner
Akutt leukemi hos voksne.

Dosering og administrasjon
Gis intravenøst. Settes langsomt (over 1–1,5 time) som intravenøs infusjon (se SPC). Ekstravasal injeksjon må unngås. Se T2.1.5.2 Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum (T2.1.5.2) og annen spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Kvalme, brekninger, stomatitt og andre gastrointestinale reaksjoner. Stoffet er sterkt myelotoksisk. Alopeci. Sjeldnere observerte bivirkninger er leverskade, nyreskade, hjertearytmier (hypokalemi). Stoffet er lokalirriterende.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved redusert lever- eller nyrefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Lever- og nyrefunksjon. EKG og s-kalium kontrolleres under behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Amekrin Eurocept International B.V

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Amsakrin: 75 mg	6 Sett	C		16 162,20

L2.1.4.8. Bleomycin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Bleomycin virker cytotoksisk ved å indusere kjedebrudd i DNA. Stoffet viser vevsspesifisitet ved at den enzymatiske nedbryting varierer fra vev til vev. Høye konsentrasjoner av bleomycin gjenfinnes i plateepitel (eks. hud, bronkier) som derfor påvirkes ekstra kraftig pga. manglende evne til å nedbryte bleomycin enzymatisk. I beinmarg og lymfatisk vev finnes høy enzymatisk aktivitet, og konsentrasjonen/effekten blir lav. Bleomycin anvendes hovedsakelig i kombinasjonsbehandling.

Farmakokinetikk
Metaboliseres av hydrolase som finnes i ulike vev, i størst grad i tarmvegg og i leveren. Inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene, 60–70 % umetabolisert. Halveringstiden er ca. 3 timer.

Indikasjoner
Testistumorer. Brukes i enkelte tilfeller ved plateepitelkarsinomer (hode halsregionen, øsofagus, ytre genitalia). Maligne lymfomer. Germinalcellesvulster hos barn.

Dosering og administrasjon
Bleomycin kan gis intravenøst, intraarterielt, intramuskulært eller subkutant. En vanlig brukt dosering er 10 000–30 000 E fordelt på 1–2 ukentlige doser. Se spesiallitteratur. Bør ikke anvendes som førstehåndsmiddel, men som tillegg til annen behandling.

Overdosering
Se G12 B (G12.5.2)

Bivirkninger
Plagsomme, men ufarlige feberreaksjoner få timer etter injeksjonen er ganske vanlig (kan forebygges med paracetamol). Hypersensitivitetsreaksjoner forekommer. Kvalme. Bleomycin atskiller seg fra de fleste andre cytostatika ved liten eller ingen beinmargstoksisitet.

Mukokutane reaksjoner med erytem og hyperpigmentering, stomatitt og andre slimhinnelesjoner er hyppige (sees hos ca. 50 %). De er doseavhengige og reversible.

Den alvorligste og dosebegrensende bivirkningen er interstitiell pneumonitt, med ev. infiltratdannelse og senere alvorlig lungefibrose. Risikoen øker med (kumulative) økende doser og er større hos eldre pasienter og ved nedsatt nyrefunksjon. Symptomene er hoste, dyspné, ev. pleuritisk smerte. Tilstanden kan progrediere etter seponering og være fatal. Se T2.1.2 Bivirkninger av cytostatika Lunger (T2.1.2).

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Hypersensitivitetsreaksjoner kan forhindres ved samtidig administrasjon av glukokortikoider. Pga. faren for lungekomplikasjoner har det vært vanlig å fraråde totaldoser over 300 000 E (eller 200 000 E/m2). Dosereduksjon må vurderes hos eldre og pasienter med redusert nyrefunksjon. Forhøyet oksygenkonsentrasjon i innåndingsluft medfører økt risiko for fibrose i lungene (anestesiologer advares om dette når kumulative doser har vært > 100 000 E).

Kontraindikasjoner
Redusert lungefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Nyrefunksjon før behandling. Lungerøntgen skal kontrolleres under behandling og i 1–2 måneder etterpå.

Informasjon til pasient
Bivirkninger, særlig lungesymptomer som hoste, dyspné etc. Ved ev. senere operasjon/anestesi skal det opplyses om tidligere bleomycinbehandling. Prevensjon.

Bleomycin Baxter Baxter Medical AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	Bleomycin: 15000 IE	10×15000 IE	C		7 379,10

L2.1.4.9. Daktinomycin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Daktinomycin angriper cellene ved å binde seg til DNA slik at RNA-syntesen hemmes.

Farmakokinetikk
Metaboliseres kun i liten grad. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces, men også via nyrene. Terminal halveringstid er 30–40 timer.

Indikasjoner
Wilms tumor og bløtdelssarkomer hos barn. Koriokarsinom.

Dosering og administrasjon
Gis som intravenøs infusjon. Unngå ekstravasering. Dosering, se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 D (G12.5.4)

Bivirkninger
Beinmargstoksisiteten er den viktigste. Gastrointestinale bivirkninger er vanlige. Daktinomycin kan gi leverskade.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Administrasjon av daktinomycin kan i sjeldne tilfeller føre til hepatomegali og forhøyede leverenzymer i plasma. Leverprøver må tas før hver administrasjon. Nyrefunksjonen må kontrolleres før behandling, nedsatt funksjon forlenger eliminasjonstiden.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Regelmessig kontroll av blodbilde. Utsettelse av behandling ved beinmargshemning, stomatitt eller diaré. Nyre- og leverfuksjonen bør kontrolleres under behandling. Urinsyrekonsentrasjon i plasma kan stige under behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Lyovac-Cosmegen farma mondo Orphan Europe
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning	Daktinomycin: 0.5 mg	0.5 mg	C		–

L2.1.4.10. Mitomycin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Alkylerende effekt med hemning av syntesen av DNA. Aktivt i alle faser av cellesyklus. Relativt toksisk legemiddel. Svært vevsirriterende ved ekstravasering, men sjelden nekrose.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. Ved høye doser mettes kapasiteten. Utskilles hovedsakelig via nyrene, oftest mindre enn 10 % umetabolisert, mer ved økende doser. Halveringstid er 30–60 minutter.

Indikasjoner
Mitomycin inngår i enkelte kombinasjonsregimer for cancer mammae, cancer ventriculi, cancer ani og ev. andre gastrointestinale kreftformer. Mitomycin har også effekt bl.a. ved blærekreft, cancer vulvae og hode- og halskreft.

Dosering og administrasjon
Mitomycin må gis intravenøst. Ekstravasal infusjon gir vevsskade og må unngås (smerter, sjelden nekrose).

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
Kvalme er relativt lite uttalt. Stomatitt og diaré forekommer. Den viktigste bivirkningen er en kraftig beinmargstoksisitet, med leukopeni og ofte uttalt trombocytopeni, som kommer sent (ofte etter 4–8 uker) og er kumulativ. Langvarig behandling kan gi permanent beinmargsskade. Sjeldnere bivirkninger er interstitiell pneumonitt, nyreskade og kardiomyopati (med bl.a. nedsatt toleranse for doksorubicin).

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon.

Mitomycin SA Sykehusapotekene HF

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Øyedråper, oppløsning	Mitomycin: 0.4 mg	10 ml	C		–
Øyedråper, oppløsning	Mitomycin: 0.2 mg	10 ml	C		–

Mitomycin medac Medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate Gmbh - Wedel

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver og væske til intravesikaloppløsning	Mitomycin: 40 mg	1 Sett	C		2 579,90
Pulver til intravesikaloppløsning /injeksjons-/ infusjonsvæske	Mitomycin: 20 mg	20 mg	C		1 308,10
Pulver til intravesikaloppløsning /injeksjons-/ infusjonsvæske	Mitomycin: 40 mg	40 mg	C		2 579,90

Mitomycin medac farma mondo Medac
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Pulver til intravesikaloppløsning /injeksjons-/ infusjonsvæske	Mitomycin: 2 mg	10 × 2 mg	C		–

L2.1.4.11. Streptozocin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Cytotoksisk antibiotikum (kalles også streptozotocin) som virker alkylerende med spesielt sterk effekt på betacellene i pankreas.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i stor grad i leveren. Utskilles hovedsakelig via nyrene, 10–20 % umetabolisert. Også noe utskillelse i lungene. Utskilles vanligvis innen 24 timer (eksakte data mangler).

Indikasjoner
Brukes ved insulinom, nevroendokrine svulster i gastrointestinaltraktus og enkelte andre tumores.

Dosering og administrasjon
Gis intravenøst. Dosering, se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 S (G12.5.19)

Bivirkninger
Streptozocin er sterkt kvalmefremkallende. Av andre bivirkninger er nyre- og levertoksisitet vanlig, mens beinmargsdepresjon er relativt lite uttalt. Hyperglykemi kan forekomme som følge av akutt toksisk effekt på de endokrine cellene i langerhanske øyer.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig leversykdom.

Kontroll og oppfølging
Nyre- og leverfunksjon.

Zanosar ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Streptozocin: 1 g	1 g	C		12 610,30

L2.1.5. Platinaforbindelser

Publisert: 21.06.2021

Generelt
Inorganiske kompleksforbindelser med platina har sterke cytotoksiske effekter. De hydrolyseres og aktiveres intracellulært og skader DNA på en lignende måte som alkylerende forbindelser. I klinisk bruk har de høy effektivitet og toksisitet. Tre forbindelser er i bruk i dag, cisplatin (Cisplatin), karboplatin (Karboplatin) og oksaliplatin (Oksaliplatin).

L2.1.5.1. Cisplatin

Publisert: 21.06.2021

Se også Platinaforbindelser

Egenskaper
Cisplatin er en kompleksforbindelse av platina. Det har effekt ved flere kreftformer, men har høy toksisitet. Anvendes nesten utelukkende i kombinasjonsregimer. Virker ved å skade DNA. Må gis parenteralt.

Farmakokinetikk
Metaboliseres ved ikke-enzymatisk omdannelse til inaktive metabolitter. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Elimineringen av den totale mengden platina skjer trifasisk, med halveringstider på henholdsvis 14 minutter, 4,5 timer og 53 dager, og det kan måles platina i blod i mange år etter behandling.

Indikasjoner
Cisplatin har effekt ved en rekke kreftformer. Testikkelkreft, ovarialkreft, lungekreft, kreft i livmor og livmorhals, blærekreft, øsofagus- og ventrikkelkreft, gallegangskreft, kreft i hode-hals-regionen, anus, vulva, malignt melanom og visse sarkomer. Nevroblastom, hepatoblastom, medulloblastom og osteogent sarkom hos barn.

Dosering og administrasjon
Gis som intravenøs infusjon. Vanlig dosering er 60–120 mg/m2, som enkeltdose eller fordelt over 2–5 dager, hver 3.–4. uke. Se spesiallitteratur. Før infusjonen starter, skal det gis rikelig væske intravenøst. Hydreringen skal fortsette under og etter cisplatinadministrasjonen, med en total væsketilførsel på minst 3 liter det første døgnet. Vanligvis følges urinproduksjonen mens pasienten får behandling.

I forbindelse med behandling med cisplatin, ble det tidligere gitt tilskudd av magnesium. Dette er nå i løsningen eller så setter apoteket det til ved blanding.

Overdosering
Se G12 C (G12.5.3)

Bivirkninger
Cisplatin har uttalt kvalmefremkallende virkning. Sterk kvalme med brekninger opptrer hos praktisk talt alle som behandles, og krever intens og adekvat antiemetisk profylakse og behandling. Stoffet er relativt lite beinmargstoksisk, men likevel nok til at det kan ha betydning når det gis i kombinasjon med andre mer myelosuppressive cytostatika. Nyretoksisitet er en alvorlig bivirkning (se kontroll). En må søke å unngå kombinasjon med andre nefrotoksiske legemidler (cave aminoglykosider). Flere nevrotoksiske komplikasjoner sees, hyppigst ototoksisitet og perifere nevropatier. Hypersensitivitetsfenomener forekommer, fra lette eksantemer til (sjeldne) anafylaktiske reaksjoner.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Som hovedregel skal cisplatin ikke brukes ved nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet ved hørselsnedsettelse, nedsatt beinmargsfunksjon og dehydrering. Unngå så langt som mulig kombinasjoner med midler som er ototoksiske, nyretoksiske eller retineres ved nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for nyreskade kan reduseres betydelig ved rikelig væsketilførsel (som skal igangsettes før cisplatin gis) og ev. ved stimulert diurese. Hvis disse tiltak gjennomføres, er det liten risiko for varig nyreskade ved cisplatinbehandling.

Kontroll og oppfølging
Nyrefunksjonen må kontrolleres før og under behandling. Mål elektrolytter, spesielt magnesium, kalium og kalsium i plasma. Hørselen kontrolleres med audiogram. Nevrologisk undersøkelse gjøres ved tegn på mer uttalt nevropati. Væskebalansen vurderes for å unngå dehydrering (vektmonitorering). Måling av urinproduksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Observere bivirkninger og muligheten for interaksjoner.

Cisplatin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Cisplatin: 1 mg	100 ml	C		421,30

Cisplatin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Cisplatin: 1 mg	50 ml	C		246,60

L2.1.5.2. Karboplatin

Publisert: 21.06.2021

Se også Platinaforbindelser

Egenskaper
Kompleksforbindelse av platina. Skader DNA.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i svært liten grad. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Halveringstiden er tofasisk: Initialt ca. 2–3 timer, deretter terminalt 5 dager eller mer.

Indikasjoner
Ovarialkreft, lungekreft. Øsofaguscancer. Nevroblastom, gliomer og germinalcellesvulster hos barn. Adjuvant ved seminom. Brukes også ved høydoseregimer (med stamcellestøtte).

Dosering og administrasjon
Gis intravenøst, men prehydrering er vanligvis ikke nødvendig. Optimal dosering må baseres på pasientens nyrefunksjon. (Calverts formel, se spesiallitteratur.)

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Beinmargstoksisiteten er dosebegrensende. Karboplatin gir mindre kvalme og oppkast enn cisplatin. Det er også mindre nyretoksisk og ototoksisk.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet ved hørselsnedsettelse, nedsatt beinmargsfunksjon, dehydrering, samt med kombinasjoner med midler som er nyretoksiske eller retineres ved nedsatt nyrefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Regelmessig kontroll av blodbildet og nyrefunksjonen.

Informasjon til pasient
Prevensjon under behandling. Observere bivirkninger og muligheten for interaksjoner.

Carboplatin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	15 ml	C		957,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	5 ml	C		343,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	45 ml	C		2 800,90

Carboplatin Accord Accord Healthcare B.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	60 ml	C		3 722,50

Carboplatin Fresenius Kabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	5 ml	C		343,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	15 ml	C		957,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	45 ml	C		2 800,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Karboplatin: 10 mg	60 ml	C		3 722,50

L2.1.5.3. Oksaliplatin

Publisert: 21.06.2021

Se også Platinaforbindelser

Egenskaper
Kompleksforbindelse med platina. Virker ved å skade DNA. Oksaliplatin har effekt mot en rekke tumorformer og et virkningsspektrum som avviker betydelig fra cisplatin og karboplatin, muligens pga. en annen type binding til DNA (større addukter) som angripes av andre reparasjonsenzymer.

Farmakokinetikk
Metaboliseres raskt til inaktive metabolitter. Utskilles via nyrene. Halveringstiden er tofasisk: Initialt 20 minutter, deretter terminalt opptil 11 døgn.

Indikasjoner
Kolorektalkreft, ventrikkelkreft, gallegangskreft og pankreaskreft, som ledd i kombinasjonsbehandling.

Dosering og administrasjon
Oksaliplatin gis som intravenøs infusjon. Anbefalt dosering i kombinasjon med fluorouracil eller gemcitabin er 85 mg/m2 annen hver uke. Se spesiallitteratur. Når oksaliplatin kombineres med andre midler, skal det administreres før disse. Prehydrering ansees ikke nødvendig for oksaliplatin.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Oksaliplatin gir beinmargsdepresjon, særlig trombocytopeni og anemi, men som regel moderat i de dosene som oftest brukes. Kvalme, brekninger og diaré er vanlig, mens gastrointestinal mukositt er sjelden. Den dosebegrensende bivirkningen er nevrotoksisitet. Oksaliplatin induserer to ulike typer nevrologiske bivirkninger. Akutt nevrotoksisitet affiserer praktisk talt alle pasienter, er vanligvis mild, kommer typisk 30–60 minutter etter infusjonen, forsvinner som regel etter et par døgn, men kan komme igjen ved de neste infusjonene. De vanligste symptomene er parestesier/dysestesier i ekstremiteter og i munn og svelg, og sjeldnere kan det komme smerter i ansikt og øyne, med ptose. Disse reaksjonene kan utløses eller forverres av kulde. Kuldeintoleranse, i større eller mindre grad, er det største problemet for en del pasienter. I sjeldne tilfeller forekommer muskelspasmer (larynksspasme). Den kroniske formen for nevrotoksisitet er av samme type som etter cisplatin, med sensorisk perifer nevropati og ataksi og uten motoriske symptomer. Selv om toksisiteten er kumulativ, er den i betydelig

grad reversibel. Ved funksjonell/motorisk affeksjon må behandlingen seponeres. Når det gis adjuvant behandling, er det viktig å seponere oksaliplatin ved tidlige tegn på nevrotoksisitet.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Følg pasienten nøye og registrer bivirkninger, spesielt nevrotoksisitet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Oksaliplatin SUN Sun Pharmaceutical - Nederland

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Oksaliplatin: 5 mg	10 ml	C		2 248,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Oksaliplatin: 5 mg	40 ml	C		8 884,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Oksaliplatin: 5 mg	20 ml	C		4 460,50

Oxaliplatin Fresenius Kabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Oksaliplatin: 5 mg	10 ml	C		2 248,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Oksaliplatin: 5 mg	40 ml	C		8 884,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Oksaliplatin: 5 mg	20 ml	C		4 460,50

L2.1.6. Kamptoteciner

Publisert: 21.06.2021

L2.1.6.1. Topotekan

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Topotekan er et halvsyntetisk derivat av alkaloidet kamptotecin, ekstrahert fra kinatreet. Det virker ved å hemme topoisomerase I og derved skade DNA.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren. En viktig metabolismevei er nonenzymatisk hydrolyse til inaktiv metabolitt. Ytterligere data om eliminasjon mangler. Utskilles hovedsakelig via nyrene, men også via gallen i feces. Halveringstiden er 2–3 timer.

Indikasjoner
Effekt er vist ved ovarialkreft, lungekreft og andre tumorformer.

Dosering og administrasjon
Gis intravenøst. Se spesialitteratur.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Beinmargsdepresjon med nøytropeni er som regel den dosebegrensende toksisitet. Andre bivirkninger er kvalme, brekninger, diaré, mukositt, alopeci.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Kontroll
Blodbildet kontrolleres før hver kur.

Informasjon til pasient
Pasienten må oppsøke lege ved diaré eller feber. Prevensjon

Hycamtin Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Topotekan: 1 mg	10 stk	C	h	5 663,10
Kapsel	Topotekan: 0.25 mg	10 stk	C	h	1 443,-
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	Topotekan: 4 mg	4 mg	C		3 590,20

Hycamtin Novartis
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Topotekan: 0.25 mg	10 stk	C		–

Topotecan Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske	Topotekan: 1 mg	1 ml	C		791,50
Konsentrat til infusjonsvæske	Topotekan: 1 mg	4 ml	C		3 057,10

Topotecan Ebewe EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske	Topotekan: 1 mg	5×4 ml	C		15 214,60

L2.1.6.2. Irinotekan

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Irinotekan, og særlig metabolitten SN-38 er cytotoksisk ved å hemme DNA-topoisomerase I.

Farmakokinetikk
Metaboliseres hovedsakelig i leveren ved hydrolyse via karboksylesteraser til aktiv metabolitt, og ved oksidering via CYP3A4 til inaktive metabolitter. Den aktive metabolitten SN-38 metaboliseres i alle hovedsak via det glukuroniderende enzymet UGT1A1. Utskilles hovedsakelig via gallen, men også via nyrene. Både irinotekan og

aktiv metabolitt er gjenstand for enterohepatisk resirkulasjon. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 5–20 timer.

Indikasjoner
Behandling av metastaserende kolorektalkreft som monoterapi eller i kombinasjon med fluorouracil. Pancreaskreft. Effekt ved småcellet lungekreft.

Dosering og administrasjon
350 mg/m2 gitt som intravenøs infusjon over 30–90 minutter hver 3. uke, alternativt 180 mg/m2 hver 2. uke, eller annen dosering i kombinasjon med fluorouracil. Dosereduksjon ved redusert leverfunksjon.

Overdosering
Se G12 I (G12.5.9)

Bivirkninger
En spesiell bivirkning ved irinotekan er en sent debuterende diaré som er dosebegrensende, og som opptrer dager etter infusjon (median 5 dager). Alvorlig diaré er rapportert hos 20 %. Kvalme og oppkast. Dehydrering kan lett oppstå, særlig som følge av diaré. Nøytropeni er dosebegrensende og er alvorlig hos ca. 20 % av pasientene. Trombocytopeni er sjeldnere. Akutt kolinergt syndrom som oppstår under kuren, er hyppig. Dette forebygges og behandles ev. med atropin. Håravfall i ulik grad.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Preparatet bør ikke gis til gamle pasienter, pasienter i dårlig allmenntilstand, pasienter som tidligere har fått strålebehandling mot abdomen/bekken eller til pasienter med nedsatt hepatisk detoksifiserings- (konjugerings-) evne som Crigler-Najjar eller Gilbert syndrom uten nøye vurdering. Så også for pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom eller tarmobstruksjon. Behandling skal ikke gis til pasienter som ikke kan forventes å følge skriftlig og muntlig informasjon om håndtering av bivirkninger – inklusive sendiaré. Ved sendiaré gis loperamid hver 2. time, minimum 12 timer etter siste diaré. Ved persisterende diaré over 24–48 timer er det aktuelt med innleggelse i sykehus for antibakteriell behandling. Ved kombinasjon med feber og/eller kvalme, oppkast og/eller nøytropeni må pasienten hospitaliseres. Se spesiallitteratur. Ny kur doseres og administreres i henhold til blodprøvene.

Kontroll og oppfølging
Hb, leukocytter, nøytrofile granulocytter og trombocytter kontrolleres en gang ukentlig og før hver kur.

Informasjon til pasient
Informer om sendiaré og behandling av denne med loperamid (skriftlig informasjon må også gis). Gi opplysning om at feber, oppkast og vedvarende diaré er grunn til kontakt med sykehuset og ev. sykehusinnleggelse. Prevensjon.

Metodevurdering
Irinotekan liposom (Onivyde): Ved pankreas cancer

Irinotecan Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	25 ml	C		9 042,10
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	2 ml	C		764,10
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	15 ml	C		5 439,70
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	5 ml	C		1 837,40

Irinotecan Fresenius Kabi FRESENIUS KABI NORGE AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	5 ml	C		1 837,40
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	15 ml	C		5 439,70
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	2 ml	C		764,10
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 20 mg	25 ml	C		9 042,10

Onivyde pegylated liposomal Les Laboratoires Servier (4)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske	Irinotekan: 4.3 mg	10 ml	C		8 260,60

L2.1.7. Diverse cytostatika og andre antitumormidler

Publisert: 21.06.2021

L2.1.7.1. Hydroksyurea

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Blokkerer enzymet ribonukleosiddifosfat reduktase og hemmer derved DNA-syntesen. Stoffet har effekt på mange tumortyper, men det er de kraftige virkninger på celler fra beinmargen som danner grunnlaget for dets kliniske bruk.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er ca. 80 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres bl.a. i lever via P450-isoenzymer til inaktiv metabolitt, urea. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Halveringstiden er 3–5 timer.

Indikasjoner
Kronisk myelogen leukemi. Andre myeloproliferative tilstander. Hos barn akutt lymfatisk leukemi og non-Hodgkin lymfom. Hydroksyurea brukes også ved sigdcelleanemi og HIV-infeksjon.

Dosering og administrasjon
Hydroksyurea gis peroralt. Vanlig dosering er 15–40 mg/kg kroppsvekt/døgn, avhengig av diagnose. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 H (G12.5.8)

Bivirkninger
Hydroksyurea har relativt moderat toksisitet i vanlige doser. Kvalme, sjeldnere stomatitt og andre gastrointestinale reaksjoner. Beinmargsdepresjon med leukopeni er vanligvis den dosebegrensende bivirkning, anemi og trombocytopeni. Hudutslett forekommer, noen ganger med ulcerasjoner.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Hydrea Cheplapharm
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Hydroksykarbamid: 500 mg	100 stk	C	h	–
Kapsel, hard	Hydroksykarbamid: 500 mg	20 stk	C	h	–

Hydrea Orifarm AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Hydroksykarbamid: 500 mg	100 stk	C	h	771,40

Hydrea orifarm Orifarm
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Hydroksykarbamid: 500 mg	100 stk	C	h	–

Hydroxyurea medac Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Hydroksykarbamid: 500 mg	100 stk	C	h	771,40

Siklos Theravia

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Hydroksykarbamid: 100 mg	60 stk	C	h	820,10
Tablett	Hydroksykarbamid: 1000 mg	30 stk	C	h	3 953,40

Xromi farma mondo Nova Laboratories
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Mikstur, oppløsning	Hydroksykarbamid: 100 mg	150 ml	C	h	–

L2.1.7.2. Mitotan

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Kjemisk beslektet med klofenotan (DDT). Har relativt selektiv toksisitet mot binyrebarkens celler, hemmer deres funksjoner og gir barkatrofi, muligens ved effekt på mitokondriene. Blokkerer syntesen av kortikosteroider fra normale og maligne barkceller. Bremser veksten av svulster utgått fra binyrebarken. Mitotan er sterkt lipofilt.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er 40 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres bl.a. i lever ved hydrolyse. Utskilles både via gallen og via nyrene. Halveringstiden er varierende, 20–160 dager. Mitotan har induserende effekt på cytokrom P450-enzymene.

Indikasjoner
Metastaserende binyrebarktumor, som palliativ behandling både for å hemme tumorvekst og motvirke overproduksjon av kortikosteroider. Blir også utprøvd i adjuvant behandling.

Dosering og administrasjon
Mitotan gis peroralt, i dose 2–12 g/døgn (2–6 g/døgn anbefales av Norsk Neuroendokrin Tumor Gruppe – bare enkelte pasienter tåler høyere dose). Som regel må pasienten få substitusjonsbehandling med kortikosteroider. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
Anoreksi, kvalme og brekninger, diaré. Nevrotoksisitet med nevrologiske og psykiske symptomer: Tretthet, svimmelhet, depresjon, diplopi. Retinopati og andre øyeskader. Hudreaksjoner, myalgier, feber.

Graviditet, amming
Graviditet: Kontraindisert under graviditet. *Amming:* Opplysninger mangler om bruk under amming. Se G7.1 og G8.1.

Kontroll og oppfølging
Serumkonsentrasjonsmåling er tilgjengelig, se Farmakologiportalen.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Lysodren HRA Pharma Rare Diseases

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Mitotan: 500 mg	100 stk	C	h	7 640,40

L2.1.7.3. Beksaroten

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Beksaroten er en syntetisk retinoidanalog. I likhet med naturlig vitamin A (retinoider) regulerer beksaroten en rekke cellefunksjoner, med differensierende og proliferasjonshemmende effekter på mange tumorceller, bl.a. T-cellelymfomer.

Farmakokinetikk
Data for biotilgjengelighet mangler. Samtidig inntak av mat øker plasmakonsentrasjonen betydelig. Metaboliseres i leveren ved CYP3A4. Delvis aktive metabolitter. Halveringstiden er 1–3 timer (også angitt 7 timer).

Indikasjoner
Avansert kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides).

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 B (G12.5.2)

Bivirkninger
Vanlige bivirkninger er: Hypotyreose, leukopeni, hudreaksjoner (ev. eksfoliativ dermatitt). Hyppig er også hodepine og andre smertereaksjoner, asteni. En stor andel av pasientene får hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi. Gastrointestinale reaksjoner er også relativt vanlig. Psykiske; se SLV Nyheter 04.09.2018,

Graviditet, amming
Graviditet: Kontraindisert ved graviditet, fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst en måned etter behandling. Menn som behandles bør bruke kondom i minst en måned etter seponering.

Amming: Amming frarådes pga. stoffets toksisitet.

Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Unngå høyt inntak av A-vitamin.

Varsel fra Legemiddelverket: Retinoider: risiko for fosterskade ved bruk under graviditet og risiko for psykiske reaksjoner. SLV Nyheter 04.09.2018.

Kontraindikasjoner
Graviditet.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Kontroll
Mål serum-lipider.

Targretin Eisai GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Beksaroten: 75 mg	100 stk	C	h	13 824,30

L2.1.7.4. Tretinoin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Tretinoin (all-trans retinsyre, ATRA) er en aktiv variant av vitamin A. Retinoider har i fysiologiske og farmakologiske doser mange inngripende virkninger på celler. De har også differensierende og veksthemmende effekter på visse maligne celler, bl.a. enkelte myeloide leukemiceller.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er god, men variabel ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren via CYP-isoenzymer. Utskilles hovedsakelig via nyrene, ca. 60 %. Halveringstiden er 40–60 minutter.

Indikasjoner
Akutt promyelocyttleukemi hos voksne.

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Relativt vanlig er kvalme, brekninger og diaré. Tørr hud og slimhinner, xeroftalmi, alopeci og ødem opptrer også hyppig. Relativt ofte sees også et syndrom med lungeinfiltrater, leukocytose og luftveissymptomer som hoste, dyspné, respiratorisk insuffisiens, såkalt alltransretinsyre (ATRA)-syndrom. Andre bivirkninger er hodepine, generell asteni, psykiske reaksjoner og hørselsforstyrrelser. Tretinoin er sterkt teratogent.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Nedsatt leverfunksjon. Eldre pasienter.

Risiko for fosterskader ved bruk av retionider under graviditet og risiko for psykiske problemer ved bruk. Se SLV Nyheter 04.09.2018.

Kontraindikasjoner
Graviditet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Orientere om bivirkninger.

Vesanoid Ukjent (2)
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Tretinoin: 10 mg	100 stk	C	h	–

Vesanoid Euromedica Roche (2)
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Tretinoin: 10 mg	100 stk	C	h	–

Vesanoid farma mondo Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Tretinoin: 10 mg	100 stk	C	h	–

L2.1.7.5. Crisantaspase

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Crisantaspase er enzymet asparaginase isolert fra bakterien Erwinia. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) ekstra sterkt fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.

Farmakokinetikk
Dokumentasjon om metabolisme og eliminasjon mangler. Halveringstiden er 7–16 timer.

Indikasjoner
Anvendes ved akutt lymfatisk leukemi og lymfoblastisk lymfom.

Dosering og administrasjon
Legemidlet kan gis intramuskulært, intravenøst eller subkutant. Erfaring hos barn kan tyde på mindre bivirkninger med intramuskulær administrasjon. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
Allergiske reaksjoner, med urtikaria, leddsmerter, feber m.m., ev. anafylaktiske reaksjoner. Andre bivirkninger er kvalme, leveraffeksjon, pankreatitt. Sentralnervøse reaksjoner med depresjon, forvirringsreaksjoner osv. sees også. Liten toksisk effekt på beinmargen. En del barn og voksne utvikler insulintrengende diabetes under asparaginasebehandling, særlig ved samtidig bruk av glukokortikoider. Oftest er tilstanden reversibel.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Ha tilgjengelig utstyr for behandling av allergisk/anafylaktisk reaksjon.

Kontroll
Undersøk urin for glukose og mål blodglukose under asparaginasebehandling.

Enrylaze Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Krisantaspase: 10 mg	3×0.5 ml	C		80 703,70

Erwinase Porton Biopharma Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Krisantaspase: 10000 E	5×10000 E	C		69 191,10

Erwinase campus Porton Biopharma
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Krisantaspase: 10000 E	5×10000 E	C		–

Spectrila Medac
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Asparaginase: 10000 E	10000 E	C		–

L2.1.7.6. Trabektedin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Trabektedin binder DNA og danner kovalente bindinger med N2 i guanin, bøyer DNA-heliks og utløser en rekke hendelser som affiserer flere transkripsjonsfaktorer, DNA-bindingsproteiner og DNA-reparasjonsbaner, noe som fører til at cellesyklusen forstyrres.

Farmakokinetikk
Trabektedin bindes i stor grad i vevene og har et stort distribusjonsvolum (over 5000 l). Trabektedin metaboliseres i lever, mest via CYP3A4, men også via CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 og utskilles hovedsakelig i feces. Terminal halveringstid er lang, 90–180 timer.

Indikasjoner
Trabektedin brukes ved behandling av avansert bløtvevssarkom. Det er også vist effekt ved ovarialcancer.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 1,5 mg/m2 kroppsoverflate, gitt som en intravenøs infusjon over 24 timer, helst via en sentralvenøs inngang, hver 3. uke.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Vanligste bivirkninger er beinmargsdepresjon med nøytropeni, trombocytopeni og anemi, hepatotoksisitet i form av levertransaminasestigning, kvalme og oppkast. Det er rapportert tilfeller av rabdomyolyse. Alvorlig reaksjon på injeksjonsstedet kan oppstå hvis trabektedin administreres gjennom en perifer venøs tilgang.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Pasienter med sviktende lever- og nyrefunksjon må behandles med forsiktighet. Pasienter med forhøyet bilirubin, med kreatininclearance < 30 ml/min, eller med CK-nivå over 2,5 ganger øvre grense i referanseområdet må ikke behandles med trabektedin. Det må utvises forsiktighet med å kombinere trabektedin med legemidler som er kjent for å gi muskelbivirkninger.

Kontroll og oppfølging
Alle pasienter bør få glukokortikoider, f.eks. 20 mg deksametason intravenøst 30 minutter før trabektedin, både som antiemetisk profylakse og fordi dette kan ha en hepatoprotektiv effekt. Pasienter med klinisk relevant leversykdom må overvåkes nøye, og dosen må om nødvendig justeres. Blodtelling må utføres ukentlig i de første to syklusene og deretter en gang mellom syklusene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Trabektedin (se nettversjon)

Yondelis Pharma MAr S.A.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trabektedin: 0.25 mg	0.25 mg	C		6 078,70

Yondelis Pharma MAr SA

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trabektedin: 1 mg	1 mg	C		22 770,80

L2.1.7.7. Talidomid

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Talidomid har antiinflammatoriske, immunmodulatoriske, antiangiogenetiske og antineoplastiske effekter i tillegg til sederende og antiemetisk effekt. Flere av effektene skyldes at talidomid hemmer aktiviteten til NF-κB, en faktor som er viktig for transkripsjonsregulering av mange gener inkludert flere cytokiner. Talidomid øker cellenes følsomhet for apoptose.

Farmakokinetikk
Talidomid metaboliseres vesentlig ved ikke-enzymatisk hydrolyse og skilles ut i urinen. En liten andel av dosen metaboliseres i lever av CYP-enzymer. Gjennomsnittlig halveringstid for talidomid i plasma er 5–9 timer.

Indikasjoner
Talidomid brukes ved myelomatose. Det er også vist effekt ved visse andre tumorer og mot lepra.

Dosering og administrasjon
Talidomid administreres peroralt. Anbefalt dosering er 200 mg per dag.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, lymfopeni, forstoppelse, somnolens, parestesi, perifer nevropati, svimmelhet, dysestesi, skjelving og perifert ødem. Andre klinisk viktige

bivirkninger er dyp venetrombose og lungeembolisme, alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, bradykardi og synkope. Det er observert en økning i risikoen for hematologisk ny primær malignitet (akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom) ved behandling med talidomid. Risikoen for ny primær malignitet øker over tid, til ca. 2 % etter 2 år og 4 % etter 3 år.

Graviditet, amming

Graviditet: Kontraindisert hos gravide, teratogent hos menneske. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon.
Amming: Opplysninger om bruk ved amming mangler, men virkestoffets toksisitet tilsier at ammende ikke bør bruke talidomid.

Forsiktighetsregler

Pga. at talidomid kan indusere bradykardi skal det utvises forsiktighet med legemidler som kan ha samme effekt, slik som substanser som betablokkere eller antikolinesteraser. Legemidler som kan foråsake perifer nevropati skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får talidomid. Tromboseprofylakse bør vurderes.

Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før oppstart av behandling med thalidomid. Pasienter med tidligere infeksjoner bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på virusreaktivering, inkludert aktiv HBV-infeksjon, under behandlingen. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales det å konsultere spesialist innen behandling av hepatitt B. Se SLV.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2015) om redusert startdose i kombinasjon med melfalan og prednison.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om virusreaktivering og pulmonal hypertensjon.

Kontroll og oppfølging

Pasienten skal overvåkes for tromboemboliske hendelser, perifer nevropati, hudreaksjoner, bradykardi og synkope.

Det er rapportert tilfeller med utvikling av pulmonal hypertensjon. Pasienter bør derfor vurderes for tegn og symptomer på underliggende hjerte- og lungesykdom før oppstart og under behandling med thalidomid. Se SLV.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger. Talidomid skal tas som en enkeltdose om kvelden pga. somnolens.

Metodevurdering

Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason: Kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Beslutning foreligger, se sak 046-2021

Kilder

Talidomid Talidomid

Thalidomide BMS Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Talidomid: 50 mg	28 stk	C	h	4 182,-

L2.1.7.8. Lenalidomid

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper

Lenalidomid er en annengenerasjonsanalog av talidomid med lignende immunmodulerende, antiangiogenetiske og antineoplastiske effekter som talidomid. Lenalidomid vil bl.a. øke sensitiviteten til myelomceller for apoptose og modulere beinmargens mikromiljø ved å hemme sekresjonen av myelomastimulerende vekstfaktorer som IL-6, TNF og VEGF.

Farmakokinetikk

Lenalidomid absorberes raskt etter peroral administrasjon. Mesteparten av dosen utskilles uendret gjennom nyrene ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Halveringstid for eliminasjonen øker med økende dose og varierer fra 3 til 9 timer. Pasienter med redusert nyrefunksjon har økt eksponering pga. økt halveringstid.

Indikasjoner
Myelomatose, myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom. Se SPC for spesifisering.

Dosering og administrasjon
Se SPC for konkretisering og utdypende mht. dosering mm..

Ved myeolomatose og mantelcellelymfom er anbefalt startdose 25 mg peroralt en gang daglig i de tre første ukene av hver fireukers syklus. For myelodysplastisk syndrom er anbefalt startdose 10 mg.

Overdosering
Se G12 L (G12.5.12)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er nøytropeni, trombocytopeni, tretthet, asteni, anemi, obstipasjon, diaré, muskelkramper og utslett. Kombinasjonen lenalidomid og deksametason er forbundet med økt risiko for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler, men lenalidomid er kjemisk nært beslektet med talidomid.
Amming: Opplysninger om bruk ved amming mangler, men virkestoffets toksisitet tilsier at ammende ikke bør bruke lenalidomid.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. Tromboseprofylakse bør vurderes.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om virusreaktivering.

Kontroll og oppfølging
Dosejustering ved redusert nyrefunksjon. Fullstendige blodtellinger hver uke de første 8 ukene, deretter hver måned. Monitorering av digoksinkonsentrasjon ved samtidig bruk av digoksin.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Lenalidomid (Revlimid) – Indikasjon I: Behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Lenalidomid (Revlimid) – Indikasjon II: Vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplatasjon.

Lenalidomid (Revlimid)- Indikasjon III: Kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Lenalidomid (Revlimid)- Indikasjon IV: Legemiddel (kapsel) til behandling av benmargskreft.

Lenalidomid (Revlimid) – Indikasjon V: I kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon

Lenalidomid (Revlimid)- Indikasjon VI: Kombinasjonsbehandling med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom

Kilder
Lenalidomid Lenalidomid

Lenalidomid Zentiva Zentiva k.s.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenalidomid: 2.5 mg	21 stk	C	h	52 489,90
Kapsel, hard	Lenalidomid: 5 mg	21 stk	C	h	52 803,80
Kapsel, hard	Lenalidomid: 7.5 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 10 mg	21 stk	C	h	55 970,30

Lenalidomid Zentiva Zentiva k.s.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenalidomid: 15 mg	21 stk	C	h	58 863,60
Kapsel, hard	Lenalidomid: 20 mg	21 stk	C	h	63 090,-
Kapsel, hard	Lenalidomid: 25 mg	21 stk	C	h	65 382,-

Lenalidomide Grindeks Grindeks AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenalidomid: 5 mg	21 stk	C	h	52 803,80
Kapsel, hard	Lenalidomid: 10 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 15 mg	21 stk	C	h	58 863,60
Kapsel, hard	Lenalidomid: 20 mg	21 stk	C	h	63 090,-
Kapsel, hard	Lenalidomid: 25 mg	21 stk	C	h	65 382,-

Lenalidomide Mylan Mylan Ireland Limited

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenalidomid: 5 mg	21 stk	C	h	52 803,80
Kapsel, hard	Lenalidomid: 7.5 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 10 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 15 mg	21 stk	C	h	58 863,60
Kapsel, hard	Lenalidomid: 20 mg	21 stk	C	h	63 090,-
Kapsel, hard	Lenalidomid: 25 mg	21 stk	C	h	65 382,-

Lenalidomide Sandoz Sandoz - København

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenalidomid: 2.5 mg	21 stk	C	h	52 489,90
Kapsel, hard	Lenalidomid: 5 mg	21 stk	C	h	52 803,80
Kapsel, hard	Lenalidomid: 7.5 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 10 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 15 mg	21 stk	C	h	58 863,60
Kapsel, hard	Lenalidomid: 20 mg	21 stk	C	h	63 090,-
Kapsel, hard	Lenalidomid: 25 mg	21 stk	C	h	65 382,-

Revlimid Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenalidomid: 2.5 mg	21 stk	C	h	52 489,90
Kapsel, hard	Lenalidomid: 5 mg	21 stk	C	h	52 803,80
Kapsel, hard	Lenalidomid: 7.5 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 10 mg	21 stk	C	h	55 970,30
Kapsel, hard	Lenalidomid: 15 mg	21 stk	C	h	58 863,60
Kapsel, hard	Lenalidomid: 20 mg	21 stk	C	h	63 090,-
Kapsel, hard	Lenalidomid: 25 mg	21 stk	C	h	65 382,-

L2.1.7.9. Pomalidomid

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Pomalidomid er en analog av talidomid, med lignende immunmodulerende, antiangiogenetiske og antineoplastiske effekter som talidomid og lenalidomid. Pomalidomid øker T- og NK-cellemediert immunitet og hemmer produksjon av proinflammatoriske cytokiner i monocytter. Pomalidomid hemmer proliferasjon og induserer apoptose av hematopoietiske tumorceller og hemmer også proliferasjon av lenalidomid-resistente myelomceller. Pomalidomid virker synergistisk med deksametason i å indusere apoptose i tumorceller.

Farmakokinetikk
Pomalidomid metaboliseres hovedsakelig via CYP-avhengig metabolisme, og metabolittene utskilles i urinen. Halveringstiden er 7-10 timer.

Indikasjoner
Myelomatose, i kombinasjon med deksametason.

Dosering og administrasjon
Anbefalt startdose er 4 mg peroralt en gang daglig de tre første ukene av hver fire-ukers syklus. (Anbefalt dose deksametason er 40 mg peroralt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus.)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er anemi, nøytropeni, trombocytopeni, fatigue, feber, perifere ødemer og infeksjoner. Perifer nevropati og venøs tromboembolisme er også vanlig. Tumorlysesyndrom er rapportert. Pomalidomid gir økt risiko for akutt leverbetennelse, interstitiell lungesykdom og hjertesvikt.

Graviditet, amming
Graviditet: Må antas å være teratogent. Se talidomid T (G7.1.19) og lenalidomid L (G8.1.12). *Amming:* Opplysninger mangler, men virkestoffets toksisitet tilsier at ammende ikke bør bruke pomalidomid. Se talidomid T (G7.1.19) og lenalidomid L (G8.1.12).

Forsiktighetsregler
Pasienten bør overvåkes med tanke på bivirkninger. Prevensjon.

Fare for utvikling av akutt leversvikt ved reaktivering av hepatitt B-virusinfeksjon: Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før pomalidomidbehandling innledes. For pasienter som tester positivt for hepatitt B-virusinfeksjon (HBV-infeksjon), anbefales konsultasjon med lege som har erfaring innen hepatitt B behandling. Det bør utvises forsiktighet når pomalidomid brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, herunder pasienter som er anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Tidligere infiserte pasienter bør overvåkes nøye under behandlingen med hensyn til tegn og symptomer på en aktiv HBV-infeksjon.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2015) om risikoen for alvorlig levertoksisitet, interstitiell lungesykdom og hjertesvikt.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om hepatitt B-virusstatus.

Kontraindikasjoner
Graviditet.

Kontroll og oppfølging
- Hepatit B-virusstatus bør fastslås før behandling med pomalidomid settes i gang
- Kontrollér leverfunksjonen regelmessig de første seks behandlingsmånedene.
- Avbryt behandlingen dersom pasienten får uforklarlige symptomer fra lungene.
- Vær oppmerksom på risiko for hjertesvikt, spesielt hos pasienter med hjertesykdom eller risikofaktorer for hjertesykdom.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Nye metoder: Pomalidomid

Pomalidomid (Imnovid): Behandling av myelomatose og pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer.Kombinasjon med deksametason.

Pomalidomid, bortezomib og dexametason: Kombinasjonsbehandling til voksne med residiverende og refraktær myelomatose.

Daratumumab (Darzalex)/ pomalidomid (Imnovid) – Indikasjon I: I kombinasjon med deksametason til behandling av myelomatosepasienter < 70 år som har fått minst to tidligere behandlinger

Daratumumab (Darzalex)/ pomalidomid (Imnovid) – Indikasjon II: I kombinasjon med deksametason til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsporesjon ved siste behandling

Kilder
Pomalidomid Pomalidomid

Imnovid Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Pomalidomid: 1 mg	21 stk	C	h	89 569,60
Kapsel, hard	Pomalidomid: 2 mg	21 stk	C	h	95 704,60
Kapsel, hard	Pomalidomid: 3 mg	21 stk	C	h	98 527,40
Kapsel, hard	Pomalidomid: 4 mg	21 stk	C	h	100 439,30

L2.1.7.10. Mifamurtid

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Mifamurtid er et syntetisk derivat av en komponent fra bakteriecellevegg og virker som en immunmodulator med antitumoreffekt, mediert via aktivering av monocytter og makrofager.

Farmakokinetikk
Etter intravenøs administrasjon tas mirfamutid opp av celler i det retikuloendoteliale systemet. Terminal halveringstid er ca. 18 timer.

Indikasjoner
Osteosarkom.

Dosering og administrasjon
Liposomal formulering, administreres intravenøst over 60 minutter. Anbefalt dosering er 2 mg/m2 to ganger i uken i 12 uker, deretter én gang i uken i 24 uker.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
Mifamurtid tolereres vanligvis bra. Vanligste bivirkning er frysninger og feber ved første dose; de fleste pasienter utvikler toleranse mot dette ved senere doser. Sporadiske allergiske reaksjoner er observert.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler, men er trolig minimal. Bruk hos ammende anbefales ikke pga. virkningsmekanismen og manglende erfaring.

Forsiktighetsregler
Brukes med forsiktighet hos pasienter med autoimmune sykdommer. Forebyggende behandling ved kronisk obstruktiv lungesykdom. Pasienter som har hatt venetrombose, vaskulitt eller ustabile kardiovaskulære sykdommer må overvåkes nøye.

Kontraindikasjoner
Samtidig bruk av høye doser NSAIDs eller ciklosporin eller andre kalsinevrinhemmere kan motvirke effekten av mifamutid, og er derfor kontaindisert.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Kilder
Mifamurtid Mifamurtid

Mepact Takeda France SAS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon	Mifamurtid: 4 mg	4 mg	C	h	29 085,70

L2.1.7.11. Eribulin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Eribulin hemmer polymerisering av mikrotubuli, uten å påvirke depolymeriseringen, og induserer dannelse av tubulinaggregater. Dette medfører blokkering av cellenes mitose, blokkering i G2/M-fase av cellesyklus og celledød ved apoptose.

Farmakokinetikk
Eribulin omdannes bare i liten grad og utskilles hovedsakelig uendret i gallen. Gjennomsnittlig terminal halveringstid er ca. 40 timer.

Indikasjoner
Eribulin brukes ved mammacancer med lokal eller metastatisk spredning, etter behandling med minst to andre regimer, et antrasyklin og et taxan.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 1,23 mg/m2, gitt intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus. Doseutsettelse eller dosereduksjon kan være nødvendig ved nøytropeni, trombocytopeni eller ikke-hematologisk toksisitet.

Overdosering
Se G12 E (G12.5.5)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er beinmargshemming med nøytropeni, leukopeni og anemi, perifer nevropati, alopeci, asteni og kvalme.

Graviditet, amming
Se G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Fullstendige blodtellinger bør foretas hos alle pasienter før hver dose av eribulin. Pasienter bør overvåkes nøye for tegn på perifer motorisk og sensorisk nevropati. Det anbefales å ta EKG hvis behandling startes hos pasienter med stuvningssvikt eller bradyarytmi, eller som bruker legemidler som forlenger QT-tiden.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Eribulin (Halaven): I Tredjelinjebehandling ved metastatisk brystkreft

Eibulin (Halaven): II Til bruk i behandling av bløtvevssarkom

Kilder
Eribulin Eribulin

Halaven Eisai GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Eribulin: 0.44 mg	2 ml	C	h	4 064,80

L2.1.7.12. Histamin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Histamin hemmer dannelsen av reaktive oksygenradikaler. Dette vil beskytte lymfocytter, særlig NK-celler og T-celler, som er ansvarlige for den immunmedierte destruksjonen av leukemiceller. Histamin gis sammen med interlevkin-2 (IL-2) og ser ut til å øke IL-2s evne til å aktivere antitumoreffekten til NK-celler og T-celler.

Farmakokinetikk
Histamin absorberes raskt etter subkutan injeksjon, metaboliseres i nyre, lever og andre vev og skilles hovedsakelig ut i nyrene. Det er stor interindividuell variasjon i farmakokinetikken til histamin. Gjennomsnittlig halveringstid er 0,75–1,5 timer.

Indikasjoner
Histamin brukes sammen med IL-2 ved akutt myeloid leukemi hos voksne i første remisjon. Effekten er omdiskutert.

Dosering og administrasjon
Histamin 0,5 mg (0,5 ml) administreres subkutant, sakte over 5–15 minutter, 1–3 minutter etter hver injeksjon av IL-2. Histamin må ikke injiseres i samme anatomiske område som IL-2.

Overdosering
Se G12 H (G12.5.8)

Bivirkninger
Histamin er en kraftig vasodilaterende substans. Vanlige bivirkninger er rødme, hodepine, tretthet, feber og granulom og erytem på injeksjonsstedet. Hypotensjon, takykardi, dyspné, hoste og utslett er også vanlig.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* I kombinasjon med interlevkin-2 i kreftterapi: Amming frarådes.

Forsiktighetsregler
Rask subkutan injeksjon eller injeksjon i et vaskulært rom kan føre til alvorlig hypotensjon, takykardi eller synkope. Puls, blodtrykk og respirasjonsfrekvens bør overvåkes av lege på første dag av første behandlingssyklus og ev. ved senere behandling. Pasienter med perifer arteriell sykdom, peptiske eller øsofageale sår, nyresykdom, slag, infeksjon, autoimmun sykdom og pasienter som bruker antihypertensiva, antihistaminer, monoaminoksidasehemmere, antimalaria- og antitrypanosom-midler, nevromuskulære blokkere, opioidanalgetika og forskjellige kontrastmidler skal behandles med forsiktighet.

Kontraindikasjoner
Hjertesvikt NYHA-klasse III/IV, samtidig behandling med systemisk steroidterapi, klonidin og H2-blokkere og etter allogen stamcelletransplantasjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Kilder
Histamin Histamin

Ceplene Laboratoires Delbert
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Histamin: 0.5 mg	14 × 0.5 ml	C	h	11 943,50

L2.1.7.13. Pegaspergase

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Kovalent konjugat av E. coli-derivert L-asparaginase med monometoksypropylenglykol. Virkningsmekanisme via enzymatisk spalting av aminosyren L-asparagin til aspartinsyre og ammoniakk. Nedbryting av L-asparagin i blodserum gir hemming av protein-, DNA- og RNA-syntese, spesielt i leukemiske blastceller som ikke kan syntetisere L-asparagin og dermed gjennomgår apoptose.

Farmakokinetikk
Etter 1-times i.v. infusjon påvises asparaginaseaktivitet i minst 15 dager etter 1. behandling. *Halveringstid:* 1-6 dager, upåvirket av dose. Proteolytiske enzymer ansvarlige for pegaspargasemetabolisme finnes i alle vev. *Utskillelse:* Pegaspargase er et protein med høy molekylvekt, og skilles derfor ikke ut via nyrene.

Indikasjoner
Indisert som en komponent i antineoplastisk kombinasjonsbehandling ved akutt lymfatisk leukemi (ALL).

Dosering og administrasjon
Behandling er en spesialistoppgave. Det er flere ulike prokoller som benyttes, både etablerte og som ledd i utprøving; derfor kan doseringen variere.

Generelt: *Barn og voksne ≤21 år:* Anbefalt dose ved kroppsoverflateareal på ≥0,6 m2 er 2500 E (tilsv. 3,3 ml) pr. m2 kroppsoverflateareal hver 14. dag. Anbefalt dose ved kroppsoverflateareal <0,6 m2 er 82,5 E (tilsv. 0,1 ml) pr. kg kroppsvekt hver 14 dag. *Voksne >21 år:* Anbefalt dose er 2000 E/m2 kroppsoverflate hver 14 dag.

Kan gis ved i.m. injeksjon eller i.v. infusjon. For mindre volum er i.m. injeksjon foretrukket. Se SPC.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Hyperglykemi, pancreatitt, hudreaksjoner, anafylaksi. Kan gi alvorlig leversvikt og trombose. Se SPC.

Kontraindikasjoner
Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig trombose eller alvorlige blødningstilfeller ved tidligere L-asparaginasebehandling. Tidligere pankreatitt.

Graviditet, amming
Graviditet: Skal ikke brukes under graviditet. Menn og kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter seponering. Indirekte interaksjon mellom orale prevensjonsmidler og pegaspargase kan ikke utelukkes, og orale prevensjonsmidler anses derfor ikke som tilstrekkelig sikre. *Amming:* Ukjent om pegaspargase går over i morsmelk. Amming bør avbrytes under behandling, og bør ikke gjenopptas etter seponering.

Kontroll og oppfølging
Se Farmakologiportalen.

Forsiktighetsregler og interaksjoner
Se SPC og SLV interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Oncaspar Les Laboratoires Servier (4)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning	Pegaspargase: 750 E	3750 E	C		18 573,30

L2.2. Signalhemmere

Publisert: 21.06.2021

Generelt

Det utvikles nå en rekke såkalte målrettede kreftmidler, i første rekke legemidler som griper inn i cellenes signaloverførende reguleringsmekanismer.

?! **Hemmere av tyrosinkinase og andre proteinkinaser**. Den viktigste gruppen av legemidler rettet mot signalmekanismer virker ved å hemme proteinkinaser, dvs. enzymer som fosforylerer proteiner og derved regulerer en rekke cellefunksjoner. Tyrosinfosforylering av proteiner, katalysert av ulike tyrosinkinaser, er særlig involvert i funksjoner som celleproliferasjon, celleoverlevelse ved nedregulering av apoptose, forandret celledifferensiering, motilitet og invasjon. Dette er derfor prosesser som, om de er ute av kontroll, bidrar til malign transformasjon og kreftcellers fenotype. Noen tyrosinkinaser er deler av membranreseptorers intracellulære del, såkalte reseptortyrosinkinaser som binder og aktiveres av ulike vekstfaktorer, mens andre ikke har reseptorfunksjon og utøver intracellulær signaloverføring. Tyrosinkinasene er angrepspunkt for flere nye legemidler. Den andre hovedgruppen av proteinkinaser som fosforylerer proteiner på serin- og treoningrupper, er også virkningssted for enkelte nye legemidler.

?! **Andre signalhemmere**. Det utvikles også legemidler som griper inn i andre typer mekanismer i signalveiene i cellene.

Forsiktighetsregler

Fare for legemiddelinteraksjoner, se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Merk spesielt interaksjonspotensiale for kinasehemmere og CYP3A4-hemmere inkl. grapefrukt/grapefruktjuice, se T2.1.5.2 Praktisk bruk av cytostatika Grapefruktjuice (T2.1.5.2).

Informasjon til pasient

Prevensjon.

L2.2.1. Proteinkinasehemmere

Publisert: 21.06.2021

L2.2.1.1. Dasatinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper

Dasatinib er en tyrosinkinasehemmer med effekt på mange ulike proteinkinaser, bl.a. Bcr-Abl, Src, Lck, Yes, Fyn, c-Kit, efrinreseptor-A2 og PDGF-reseptor beta. Dasatinib er mer potent enn imatinib mot Bcr-Abl, binder seg til både den inaktive og aktive konformasjonen av BCR-ABL og har effekt mot de fleste imatinibresistente, mutante former av bcr-abl.

Farmakokinetikk

Dasatinib metaboliseres delvis i lever via CYP3A4 og utskilles hovedsakelig i feces. Halveringstid for eliminasjonen er 5–6 timer.

Indikasjoner

Voksne: Nylig diagnostisert Philadelphiakromosompositiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase. Kronisk, fremskreden eller blastfase KML, som er resistent eller intolerant overfor tidligere behandlinger, inkl. imatinibmesilat. Ph+ akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og KML i lymfoid blastfase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling.

Barn: Nylig diagnostisert Ph+ KML i kronisk fase (Ph+ KML-KF) eller Ph+ KML-KF med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger, inkl. imatinib.

Dosering og administrasjon
Dasatinib administreres peroralt. Anbefalt startdose for kronisk fase KML er 100 mg dasatinib en gang daglig, for aksellerert fase KML, for avansert fase KML eller Ph+ALL er anbefalt startdose 70 mg to ganger daglig.

Overdosering
Se G12 D (G12.5.4)

Bivirkninger
De fleste bivirkningene er av mild til moderat grad. Vanlige bivirkninger er beinmargsdepresjon, væskeretensjon (inkludert pleuraeffusjon), diaré, hodepine, kvalme/oppkast, hudutslett, dyspné, blødninger, tretthet, smerter i muskler og skjelett, infeksjon og feber. Andre bivirkninger er legemiddelrelatert febril nøytropeni, QT-forlengelse og levertransaminasestigning. Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at pasientene har brukt BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Dyreforsøk har vist fosterskade. Virkningsmekanismen tilsier at dasatinib ikke bør brukes av gravide. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler. G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Dasatinib må brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon og til pasienter som har eller kan utvikle QT-forlengelse.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om risiko for reaktivering av hepatitt B.

Kontroll og oppfølging
Dosen justeres etter pasientens respons og toleranse. Følge cytogenetisk og molekylær (BCRABL-transkripter) respons. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling, og pasienter med HBV-infeksjon må overvåkes for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling.

Informasjon til pasient
Tablettene skal svelges hele. Opptaket av dasatinib reduseres ved samtidig inntak av antacida. Prevensjon. Bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Kilder
Dasatinib Dasatinib

Sprycel Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Dasatinib: 20 mg	60 stk	C	h	19 972,50
Tablett	Dasatinib: 50 mg	60 stk	C	h	40 105,50
Tablett	Dasatinib: 70 mg	60 stk	C	h	44 498,60

Sprycel Abacus Medicine A/S

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Dasatinib: 20 mg	60 stk	C	h	19 972,50
Tablett	Dasatinib: 50 mg	60 stk	C	h	40 105,50
Tablett	Dasatinib: 70 mg	60 stk	C	h	44 498,60

L2.2.1.2. Imatinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Imatinib er en tyrosinkinasehemmer med høy selektivitet som hemmer kraftig noen få tyrosinkinaser med veldefinerte og avgjørende roller i patogenesen av spesifikke maligne tilstander. En av disse tyrosinkinasene er hybridproteinet BCR-ABL, produktet av fusjonsgenet *bcr-abl* som oppstår som følge av de genetiske translokasjonene som danner Philadelphiakromosomet ved kronisk myelogen leukemi (KML). En annen imatinibsensitiv tyrosinkinase er c-Kit, som er reseptor for stamcellefaktor (SCF). Aktiverende mutasjoner i *kit*-genet fører til at Kit-tyrosinkinasen er konstant hyperaktiv, og dette er en avgjørende årsaksfaktor i patogenesen for flertallet av de mesenkymale svulstene i tarmtraktus som kalles «gastrointestinal stromal tumor» (GIST). Også platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptorene hemmes av imatinib.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er tilnærmet 100 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren, hovedsakelig via CYP3A4. Også andre CYP-isoenzymer er involvert. Aktiv hovedmetabolitt. Utskilles hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden for imatinib er ca. 20 timer, for aktiv metabolitt ca. 40 timer.

Indikasjoner
Kronisk myelogen leukemi (KML). Akutt lymfatisk leukemi positiv for *bcr-abl*-genet. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Kan ha effekt ved kronisk eosinofil leukemi og myelomonocytt leukemi. Utprøves ved mesoteliomer.

Dosering og administrasjon
Gis peroralt. Anbefalt dose ved KML er 400–600 mg/dag, gitt som én daglig administrasjon. Se spesiallitteratur. Behandling bør startes av lege som har erfaring med behandling av hematologiske maligniteter og maligne sarkomer.

Overdosering
Se G12 I (G12.5.9)

Bivirkninger
Kvalme og brekninger, diaré, abdominalsmerter, cytopeni. Væskeretensjon med ødemer, vektøkning, ev. plevraeffusat, lungeødem, ascites. Nøytropeni, trombocytopeni, anemi. Muskelspasmer, myalgi, artralgi, knokkelsmerter. Hudutslett. Blødninger. Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at pasientene har brukt BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Dyreforsøk har vist fosterskade. *Amming:* Opplysninger mangler om bruk under amming. G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om risiko for reaktivering av hepatitt B.

Kontroll og oppfølging
Regelmessig kontroll av vekt. Kliniske tegn på væskeretensjon. Regelmessige fullstendige blodtellinger. Følge cytogenetisk og molekylær (BCRABL-transkripter) respons. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling, og pasienter med HBV-infeksjon må overvåkes for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling. Se SLV interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Glivec Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Imatinib: 100 mg	60 stk	C	h	7 946,40
Tablett	Imatinib: 400 mg	30 stk	C	h	15 600,90

Imatinib Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Imatinib: 100 mg	60×1 stk	C	h	7 946,40
Tablett	Imatinib: 400 mg	30×1 stk	C	h	15 600,90

Imatinib Cipla Cipla Europe NV

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Imatinib: 100 mg	60 stk	C	h	7 946,40
Kapsel	Imatinib: 400 mg	30 stk	C	h	15 600,90

Imatinib Sandoz Sandoz - København

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Imatinib: 100 mg	60 stk	C	h	7 946,40
Tablett	Imatinib: 400 mg	30 stk	C	h	15 600,90

L2.2.1.3. Nilotinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Nilotinib er en nær analog av imatinib. I likhet med imatinib hemmer nilotinib særlig proteinkinasene Abl/Bcr-Abl, c-Kit og PDGF-reseptor, men nilotinib er mer potent enn imatinib mot Bcr-Abl. Nilotinib har også effekt mot de fleste imatinibresistente, mutante former av Bcr-Abl og vil selektivt hemme proliferasjon og indusere apoptose i cellelinjer og i primære philadelphiakromosompositive leukemiceller hos KML-pasienter.

Farmakokinetikk
Mat øker biotilgjengeligheten av nilotinib. Nilotinib metaboliseres delvis i lever via CYP3A4, og utskilles hovedsakelig i feces. Halveringstid for eliminasjonen er ca. 17 timer.

Indikasjoner
Philadelphiakromosompositiv kronisk myelogen leukemi (KML) med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib.

Dosering og administrasjon
Nilotinib administreres peroralt og skal ikke tas sammen med mat. Anbefalt dose er 400 mg × 2 daglig.

Overdosering
Se G12 N (G12.5.14)

Bivirkninger
Hematologisk toksisitet inkluderer trombocytopeni, nøytropeni og anemi. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene er utslett, kløe, kvalme, tretthet og hodepine, men de fleste av disse bivirkningene er milde til moderate i alvorlighetsgrad. Forstoppelse, diaré, smerter i bein, leddsmerter, muskelspasmer og perifere ødemer er sjeldnere og er av mild til moderat alvorlighetsgrad. Nilotinib interfererer med kardial repolarisering og forlenger QT-intervallet. Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at pasientene har brukt BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk av nilotinib under graviditet mangler. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler. G7.1 og G8.1.

Forsiktighetsregler
Nilotinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har QT-forlengelse og til pasienter med en signifikant risiko for å utvikle dette. Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt eksponering for nilotinib. Samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere bør unngås.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om risiko for reaktivering av hepatitt B.

Kontroll og oppfølging
Behandling med nilotinib er forbundet med trombocytopeni, nøytropeni og anemi. Fullstendige blodtellinger bør utføres hver annen uke de første to månedene og deretter så ofte som det er klinisk nødvendig. Cytogenetikk og BCRABL-transkriptmålinger. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling, og pasienter med HBV-infeksjon må overvåkes for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling. Se SLV interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Nilotinib Nilotinib

Tasigna Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Nilotinib: 50 mg	3×40 stk	C	h	11 899,20
Kapsel	Nilotinib: 150 mg	112 stk	C	h	31 026,80
Kapsel	Nilotinib: 200 mg	112 stk	C	h	39 290,90

L2.2.1.4. Bosutinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Bosutinib er en tyrosinkinasehemmer med effekt på flere kinaser, bl.a. på Bcr-Abl og Src-kinasefamilien, inkludert Src, Lyn og Hck. Bosutinib har effekt mot mange imatinibresistente, mutante former av Bcr-Abl.

Farmakokinetikk
Absorpsjonen av bosutinib øker ved samtidig inntak av mat. Bosutinib metaboliseres i lever, mest via CYP3A4, og utskilles hovedsakelig i feces. Halveringstid for eliminasjonen er 30-40 timer.

Indikasjoner
Behandling av voksne med nydiagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase (KF), samt Ph+ KML i KF, akselerert fase (AF) og blastfase (BF) som tidligere er behandlet med én eller flere tyrosinkinasehemmere (TKI) og hvor imatinib, nilotinib og dasatinib ikke anses som egnede behandlingsalternativer (EMA/CHMP/85019/2018).

Dosering og administrasjon
Bosutinib gis peroralt. Vanlig dose er 500 mg én gang daglig.

Overdosering
Se G12 B (G12.5.2)

Bivirkninger
Vanlige bivirkningene er trombocytopeni, utslett, tørr hud og magesmerter. Anemi, nøytropeni, pyreksi, pankreatitt, hjerteinfarkt, pancytopeni, diaré og økt lipasenivå forekommer også. Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at pasientene har brukt BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier at bosutinib ikke bør brukes av gravide. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Forsiktighetsregler
Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om risiko for reaktivering av hepatitt B.

Kontroll og oppfølging
Pasienten bør overvåkes med tanke på leverfunksjon, myelosuppresjon og QTc-forlengelse. Samtidig bruk av kraftige/moderate CYP3A-hemmere eller CYP3A-induktorer bør unngås, da det vil føre til endret plasmakonsentrasjonen av bosutinib. BCR-ABL-transkriptmålinger bør utføres.

Kontraindikasjoner
Nedsatt leverfunksjon.

Kontroll og oppfølging
Bcr-abl mRNA bør følges. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling, og pasienter med HBV-infeksjon må overvåkes for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Bosutinib (Bosulif): Behandling av nylig diagnostisert kronisk myelogen leukemi

Kilder
Bosutinib Bosutinib

Bosulif Pfizer Europe MA EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Bosutinib: 100 mg	28 stk	C	h	9 511,10
Tablett	Bosutinib: 400 mg	28 stk	C	h	41 132,70
Tablett	Bosutinib: 500 mg	28 stk	C	h	41 828,80

L2.2.1.5. Ponatinib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 04.01.2024

Egenskaper
Ponatinib er en tyrosinkinasehemmer med effekt på native og mutante former av Bcr-Abl, inkludert T315I-mutasjon. Ponatinib hemmer også aktiviteten av andre kinaser som RET, FLT3 og KIT og medlemmer av FGFR-, PDGFR- og VEGFR-familiene.

Farmakokinetikk
Ponatinib metaboliseres i lever, hovedsakelig via CYP3A4, og skilles ut i feces. Halveringstiden er ca. 22 timer.

Indikasjoner
Ponatinib benyttes ved kronisk myelogen leukemi og Philadelphiakromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi, ved resistens eller intoleranse mot dasatinib eller nilotinib, eller ved T315I-mutasjon.

Spesialistoppgave. Se spesiallitteratur og EMA indikasjonsutvidelser for detaljer.

Dosering og administrasjon
Ponatinib gis peroralt. Vanlig dose er 45 mg én gang daglig.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Vanlige bivirkningene er trombocytopeni, utslett, tørr hud og magesmerter. Anemi, nøytropeni, pyreksi, pankreatitt, hjerteinfarkt, pancytopeni, diaré og økt lipasenivå forekommer også. Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at pasientene har brukt BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere.

Graviditet, amming

Graviditet: Erfaring med bruk av ponatinib under graviditet mangler. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Forsiktighetsregler

Samtidig bruk av kraftige/moderate CYP3A-hemmere eller CYP3A-indusere bør unngås, da det vil føre til endret plasmakonsentrasjonen av ponatinib. BCR-ABL-transkriptmålinger bør utføres.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om risiko for reaktivering av hepatitt B.

Kontroll og oppfølging

Fullstendig blodtelling skal utføres annenhver uke de første tre månedene og deretter månedlig. Pasienten bør overvåkes med tanke på tromboembolisme, pankreatitt (serumlipase) og leverfunksjon. Bcr-abl mRNA bør følges. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling, og pasienter med HBV-infeksjon må overvåkes for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Metodevurdering

ID2022_135 Ponatinib (Iclusig)

Kilder

Butler TW, Waddell JA, Solimando DA Jr. Drug monographs: pomalidomide and ponatinib. Hosp Pharm. 2013; 48: 636-641.

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Wong S, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes T, Goldman JM, Shah NP, Kantarjian H; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013; 369: 1783-1796.

Shamroe CL, Comeau JM. Ponatinib: A new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Ann Pharmacother. 2013; 47: 1540-1546.

Preparatomtale Iclusig (www.legemiddelverket.no)

Iclusig Incyte Biosciences Distribution B.V.

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ponatinib: 15 mg	30 stk	C	h	36 469,10
Tablett	Ponatinib: 30 mg	30 stk	C	h	70 509,-
Tablett	Ponatinib: 45 mg	30 stk	C	h	70 651,90

Iclusig Orifarm AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ponatinib: 15 mg	30 stk	C	h	36 469,10

Iclusig Abacus Medicine A/S

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ponatinib: 15 mg	30 stk	C	h	36 469,10

L2.2.1.6. Gefitinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Gefitinib hemmer epidermal vekstfaktor (EGF)-reseptor. EGF-reseptor er en reseptortyrosinkinase, og gefitinib bindes reversibelt til det intracellulære katalytiske setet, hindrer fosforylering av reseptoren selv og av nedstrøms substrater. Ved ikke-småcellet lungekreft er det demonstrert respons hos en subgruppe pasienter som har svulster med mutasjon i det området av genet for EGF-reseptor som koder for reseptorens katalytiske domene; dette gir både økt reseptoraktivitet og samtidig større sensitivitet for gefitinib.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er ca. 60 % og påvirkes ikke signifikant av mat. Gefitinib metaboliseres i lever (ved CYP3A4 og CYP2D6) og utskilles hovedsakelig i feces. Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 41 timer.

Indikasjoner
Ikke-småcellet lungekreft med aktiverende mutasjoner i EGF-reseptorkinasen.

Dosering og administrasjon
Gefitinib gis peroralt. Anbefalt dose er 250 mg daglig.

Overdosering
Se G12 G (G12.5.7)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er hudreaksjoner, i form av aknelignende utslett, tørr hud og kløe, diaré, kvalme og oppkast. Andre vanlige bivirkninger er leverpåvirkning, tretthet, konjunktivitt og blødninger. Interstitiell lungesykdom, ofte alvorlig, forekommer hos ca. 1 % av pasientene.

Graviditet, amming
Graviditet: Gefitinib skal ikke brukes under graviditet. *Amming:* Kontraindisert ved amming.

Forsiktighetsregler
Gefitinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med redusert leverfunksjon eller alvorlig redusert nyrefunksjon. Pasienter med redusert leverfunksjon pga. cirrhose kan ha økt eksponering for gefitinib.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Kilder
Gefitinib Gefitinib

Gefitinib Mylan Mylan S.A.S.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Gefitinib: 250 mg	30 stk	C	h	20 640,80

Iressa AstraZeneca AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Gefitinib: 250 mg	3×10 stk	C	h	20 640,80

L2.2.1.7. Erlotinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Erlotinib hemmer aktiviteten til epidermal vekstfaktor (EGF)-reseptoren. Dette er en reseptortyrosinkinase, og erlotinib virker ved å binde seg til det (intracellulære) katalytiske setet og derved forhindre fosforylering av tyrosingrupper i reseptoren selv og i spesifikke målproteiner som er mekanismen for EGF-reseptorens cellulære effekter. Erlotinib utprøves på flere svulsttyper. Ved ikke-småcellet lungekreft er det demonstrert respons hos en

subgruppe pasienter (5–10 %) som har svulster med mutasjoner i det området av genet for EGF-reseptor som koder for reseptorens katalytiske domene; dette gir både økt reseptoraktivitet og samtidig større sensitivitet for erlotinib.

Farmakokinetikk
Maksimal serumkonsentrasjon er funnet ved ca. 4 timer, og biotilgjengelighet er målt til 50–60 %. Erlotinib metaboliseres i lever (særlig ved CYP3A4) og skilles hovedsakelig ut via gallen i feces, en mindre del via nyrene. Median halveringstid er 35–40 timer.

Indikasjoner
Ikke-småcellet lungekreft. Erlotinib kan gis i første linje forutsatt påvist aktiverende mutasjon(er) i EGF-reseptortyrosinkinasen. Erlotinib er fra tidligere godkjent i andre linje uavhengig av mutasjonsstatus. Sannsynlighet for effekt er liten ved fravær av mutasjon. Pankreaskreft.

Dosering og administrasjon
Gis peroralt. Vanlig dose er 150 mg daglig. Tablettene bør tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat.

Overdosering
Se G12 E (G12.5.5)

Bivirkninger
En vanlig bivirkning er hudreaksjoner (75 %), som hos en del pasienter (5–10 %) har vært kategorisert som alvorlige. Konjunktivitt. Vanlig er også diaré, noe sjeldnere kvalme og brekninger, stomatitt. Andre bivirkninger er dyspne, hoste. Alvorlig interstitiell lungesykdom er observert. Utslag på leverfunksjonsprøver er ikke uvanlig.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier at erlotinib ikke bør brukes av gravide. *Amming:* Virkningsmekanismen tilsier at erlotinib ikke bør brukes av ammende.

Forsiktighetsregler og kontraindikasjoner
Erlotinib bør ikke gis til pasienter med alvorlig lever- eller nyresvikt. Behandlingen skal ikke fortsettes ved alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner. Ved dyspné, hoste eller andre symptomer på luftveisaffeksjon bør behandlingen avbrytes inntil diagnostisk utredning er gjort for å utelukke alvorlig interstitiell lungesykdom. Moderat eller alvorlig diaré bør behandles (f.eks. loperamid) og kan kreve dosereduksjon.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om at indikasjonen er begrenset.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Tarceva Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Erlotinib: 25 mg	30 stk	C	h	5 410,60
Tablett	Erlotinib: 100 mg	30 stk	C	h	18 852,80
Tablett	Erlotinib: 150 mg	30 stk	C	h	20 640,80

L2.2.1.8. Afatinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Afatinib hemmer reseptorer i epidermal vekstfaktor (EGF)-reseptorfamilien; EGF-reseptor (ErbB1), HER2 (ErbB2), som er en koreseptor for vekstfaktorer i EGF-familien og HER4 (ErbB4) ved å bindes irreversibelt til det intracellulære katalytiske setet i reseptortyrosinkinasene og derved hemmes fosforylering av reseptorene selv og av nedstrøms substrater. Transfosforylering av HER3 (ErbB3) hemmes også.

Farmakokinetikk
Absorberes relativt langsomt etter oral administrasjon, med maksimal plasmakonsentreasjon etter 2-6 timer. Metaboliseres i liten grad og skilles hovedsakelig ut i feces, halveringstiden er ca. 35 timer.

Indikasjoner
Behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med aktiverende EGFR-mutasjoner, hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med tyrosinkinasehemmere.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 40 mg én gang daglig. Afatinib bør tas uten mat, minst 3 timer etter og 1 time før et måltid.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er diaré, hudrelaterte bivirkninger (utslett, acne, kløe), stomatitt, paronyki, kvalme og brekninger. Nedsatt nyrefunksjon og interstitiell lungesykdom forekommer.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier at afatinib ikke bør brukes av gravide. *Amming:* Opplysninger mangler.

Forsiktighetsregler
Behandling av diaré bør startes ved første tegn til diaré og omfatte tilstrekkelig hydrering i kombinasjon med legemidler mot diaré. Hudreaksjoner kan forverres ved soleksponering. Grundig vurdering av alle pasienter med akutt oppstart og/eller uforklarlig forverring av lungesymptomer bør utføres. Fare for legemiddelinteraksjoner, se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Afatinib Afatinib

Giotrif Boehringer Ingelheim International GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Afatinib: 20 mg	28×1 stk	C	h	19 267,20
Tablett	Afatinib: 30 mg	28×1 stk	C	h	19 267,20
Tablett	Afatinib: 40 mg	28×1 stk	C	h	19 267,20
Tablett	Afatinib: 50 mg	28×1 stk	C	h	19 267,20

L2.2.1.9. Lapatinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Lapatinib er en potent og selektiv hemmer av EGFR- og ErbB2-(HER2)-tyrosinkinasene. Sammenlignet med andre tyrosinkinasehemmere har lapatinib meget langsom turnover når det er bundet til reseptoren, noe som i praksis gir nær irreversibel, spesifikk hemning av kinasen. Resultatet er redusert veksthastighet og celledød i celler som er avhengige av disse kinasene.

Farmakokinetikk
Absorpsjonen av lapatinib etter peroral administrasjon er ufullstendig og variabel og øker når legemidlet administreres sammen med mat. Lapatinib metaboliseres i stor utstrekning, primært av CYP3A4 og CYP3A5 med mindre bidrag fra CYP2C19 og CYP2C8, til flere oksyderte metabolitter. Eliminasjonshalveringstiden er ca. 24 timer, og utskillelsen skjer i feces.

Indikasjoner
Lapatinib brukes ved behandling av pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft med overuttrykk av ErbB2 i svulstcellene. Lapatinib skal kun forskrives i kombinasjon med kapecitabin hvis pasienten har fått progresjon etter tidligere behandling med trastuzumab.

Viktig oppdatering av preparatomtalen inkl. indikasjoner for lapatinib, se SLV Nyheter 16.05.2019 og "Kjære helsepersonell"-brev mai 2019.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 1250 mg en gang daglig.

Overdosering
Se G12 L (G12.5.12)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er gastrointestinale med diaré, kvalme og oppkast, eller dermatologiske med palmarplantar erytrodysestesi og aknelignende utslett. Andre bivirkninger er nedsatt venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, hepatotoksisitet og pulmonal toksisitet.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig risiko for teratogen effekt. *Amming:* Virkningsmekanismen tilsier at lapatinib ikke bør brukes av ammende.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet bør utvises dersom lapatinib skal administreres til pasienter som har tilstander som kan forverre funksjonen til venstre ventrikkel og til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon eller med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Kontroll og oppfølging
Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon bør evalueres hos alle pasienter før oppstart av og under behandling med lapatinib. Pasientene bør monitoreres for symptomer på pulmonal toksisitet. Leverstatus (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) skal monitoreres før oppstart av behandling og deretter månedlig.

Informasjon til pasient
Den daglige dosen bør ikke deles opp. For å redusere variabilitet i biotilgjengelighet hos den enkelte pasienten bør administreringen standardiseres i forhold til måltider, for eksempel alltid en time etter måltid. Se SLV interaksjonssøk. Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Lapatinib Lapatinib

Tyverb Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Lapatinib: 250 mg	84 stk	C	h	12 935,80

L2.2.1.10. Aksitinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Aksitinib er en selektiv småmolekylær hemmer av tyrosinkinase-reseptorene for vaskulær endotelial vekstfaktor, VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. VEGF-reseptorene er involvert i angiogenese, tumorvekst og metastasering.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er ca. 60 % etter peroral administrasjon. Aksitinib metaboliseres hovedsakelig i lever av CYP3A4 og skilles mest ut i feces, men også via nyrene. Halveringstiden er ca. 6 timer.

Indikasjoner
Avansert nyrecellekarsinom.

Dosering og administrasjon
Anbefalt startdose er 5 mg 2 ganger daglig. Maksimaldosen er 10 mg 2 ganger daglig.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er diaré, asteni, anoreksi, kvalme og hypertensjon. Hypotyreose og hånd-fot-syndrom forekommer også hyppig. Alvorlige bivirkninger er arterielle og venøse tromboemboliske hendelser og blødninger, og posterior reversibelt encefalopatisyndrom.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier at det ikke bør brukes hos gravide. Dyreforsøk har vist reproduksjonstoksisk og teratogen effekt. *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler. Vikningsmekanismen tilsier at det ikke bør brukes hos ammende.

Forsiktighetsregler
Bivirkninger bør overvåkes regelmessig under behandlingen.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Kilder
Aksitinib Aksitinib

Inlyta Pfizer Europe MA EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Aksitinib: 1 mg	56 stk	C	h	8 418,-
Tablett	Aksitinib: 3 mg	56 stk	C	h	27 894,30
Tablett	Aksitinib: 5 mg	56 stk	C	h	41 914,60
Tablett	Aksitinib: 7 mg	56 stk	C	h	59 208,10

L2.2.1.11. Pazopanib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Pazopanib er en multispesifikk hemmer av reseptortyrosinkinaser, med effekt på VEGF-reseptor 1, 2 og 3, PDGF-reseptor alfa og beta og c-Kit. Pazopanib er vist å hemme angiogenese og tumorvekst.

Farmakokinetikk
Metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4, med noe bidrag fra CYP1A2 og CYP2C9, og utskilles i feces. Halveringstid er ca. 30 timer.

Indikasjoner
Avansert nyrecellecarcinom.

Dosering og administrasjon
Administreres peroralt. Vanlig dose er 800 mg én gang daglig.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16) og P (G12.5.16)

Bivirkninger
Vanlige bivirkninger er diaré, hypertensjon, leveraffeksjon, leukopeni og trombocytopeni. Alvorlige, men sjeldne bivirkninger er blødninger og QT-forlengelse, iskemisk hjerneslag og myokardiskemi.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier at dasatinib ikke bør brukes av gravide. Dyreforsøk har vist fosterskade. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Forsiktighetsregler
Brukes med forsiktighet ved redusert leverfunksjon, ved hjertesykdom og ved økt blødningsrisiko. Seponeres minst 7 dager før kirurgi.

Kontraindikasjoner
Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kontroll og oppfølging
Serumleverprøver skal utføres før behandlingsstart med pazopanib samt ved uke 3, 5, 7, og 9. Ytterligere undersøkelser bør gjøres ved måned 3 og måned 4, og deretter periodisk som klinisk indisert. Ved funn av forhøyede leverenzymverdier bør dette håndteres med økt monitorering eller ved midlertidig eller permanent seponering av behandling.

Blodtrykk kontrolleres, og ev. hypertensjon behandles. Periodisk monitorering med EKG. Monitorering av elektrolytter.

Informasjon til pasient
Tablettene skal svelges hele. Prevensjon. Graviditet. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Pazopanib (Votrient) Behandling av bløtvevssarkomer

Kilder
Pazopanib Pazopanib

Votrient Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Pazopanib: 200 mg	90 stk	C	h	26 248,70
Tablett	Pazopanib: 400 mg	60 stk	C	h	34 986,10

L2.2.1.12. Sorafenib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Sorafenib er en proteinkinasehemmer med multiple angrepssteder. Den hemmer både enkelte reseptortyrosinkinaser (c-Kit, RET, PDGF-reseptor-β og VEGF-reseptor 2 og 3) og alle isoformene av Rafkinase, som er serin/treoninkinaser. Gjennom disse mekanismene induseres antitumoreffekt, både ved virkninger direkte på tumorceller og ved hemning av svulstenes kardannelse. Prekliniske og kliniske studier har vist effekt mot flere tumorformer.

Farmakokinetikk
Data for biotilgjengelighet mangler. Absorpsjonen reduseres betydelig ved samtidig inntak av mat. Sorafenib metaboliseres delvis i leveren (ved CYP3A4 og UGT1A9), hovedmetabolitten er aktiv. Utskillelsen skjer hovedsakelig via gallen i feces, 50 % umetabolisert. Halveringstiden er 24–48 timer.

Indikasjoner
Nyrekreft. Primær leverkreft. Progredierende, lokalavansert eller metastaserende, differensiert (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom, som er refraktær overfor radioaktivt jod.

Dosering og administrasjon
Gis peroralt. Vanlig dosering er 400 mg × 2. Tablettene bør tas utenom måltid fordi samtidig fødeinntak, spesielt av fettrik mat, reduserer absorpsjonen betydelig.

Overdosering
Se G12 S (G12.5.19)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er diaré og slapphet. Hypertensjon, som regel moderat, opptrer også ganske hyppig hos pasienter som bruker sorafenib, sannsynligvis som følge av stoffets direkte kareffekter. Hudreaksjoner er vanlige, bl.a. et karakteristisk hånd-fot-syndrom.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent i forsøksdyr. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Graviditet. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Sorafenib (Nexavar): Tillegg til kjemoterapi under behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi og som vedlikehold etter avsluttet kjemoterapi og/ eller allogen stamcelletransplantasjon. ID2019_057

Nexavar Abacus Medicine A/S

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Sorafenib: 200 mg	112 stk	C	h	37 089,70

Nexavar Bayer AG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Sorafenib: 200 mg	112 stk	C	h	37 089,70

L2.2.1.13. Sunitinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Sunitinib er en multispesifikk hemmer av reseptortyrosinkinaser, med effekt på c-Kit, PDGF-reseptor-β og -α, VEGF-reseptor 1, 2 og 3, FLT3 og RET. Dette danner grunnlag for effekt på tumor, både direkte på de maligne cellene og via stroma med angiogenese. Sunitinib har i prekliniske og kliniske studier vist effekt ved flere tumorformer.

Farmakokinetikk
Data for biotilgjengelighet mangler. Metaboliseres i stor grad i leveren (av CYP3A4). Hovedmetabolitten er aktiv. Utskillelsen skjer hovedsakelig via gallen i feces. Halveringstiden for aktive substanser totalt er 3–4 dager.

Indikasjoner
Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Nyrekreft. Pankreatisk nevroendokrin tumor (pNET).

Dosering og administrasjon
Gis peroralt. Vanlig dosering er 50 mg daglig i 6-ukers sykluser, der det gis sunitinib i 4 uker og hvileintervall i 2 uker før ny syklus.

Overdosering
Se G12 S (G12.5.19)

Bivirkninger
Vanligst er slapphet og gastrointestinale bivirkninger med diare, anoreksi, dyspepsi, stomatitt, kvalme og brekninger. En betydelig del av pasientene får beinmargsdepresjon, med nøytropeni og anemi. Hypertensjon er ikke uvanlig. Andre bivirkninger, bl.a. dermatologiske reaksjoner, omfatter et hånd-fot-syndrom og utslett.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide og ammende mangler. Teratogent i forsøksdyr. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Graviditet. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Sunitinib (Sutent): Adjuvant behandling til kirurgi hos pasienter med høy risiko for residiv av nyrecellekarsinom

Sutent Pfizer Europe MA EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Sunitinib: 12.5 mg	30 stk	C	h	14 303,80
Kapsel	Sunitinib: 25 mg	30 stk	C	h	28 477,70
Kapsel	Sunitinib: 50 mg	30 stk	C	h	56 712,30

L2.2.1.14. Vandetanib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 12.01.2023

Egenskaper
Vandetanib er en småmolekylær hemmer av tyrosinkinasene vaskulær endotel vekstfaktor-reseptor 2 (VEGFR-2), epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) og RET («rearranged during transfection»). VEGFR-hemming gir antiangiogen effekt og hemning av EGFR og RET gir direkte veksthemmende effekt på tumorceller som er avhengig av disse signalveiene.

Farmakokinetikk
Vandetanib metaboliseres av CYP3A4 og flavin inneholdende monoksidaser (FMO1 i nyre, FMO3 i lever) og skilles ut i feces og urin. Halveringstiden er ca. 20 dager.

Indikasjoner
Vandetanib er indisert til behandling av aggressiv og symptomatisk medullær thyreoideakreft (MTC) hos pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 300 mg én gang daglig, gitt peroralt. Ev. dosereduksjon til 200 mg eller 100 mg én gang daglig ved bivirkninger.

Skal ikke administreres til pasienter som har ukjent eller negativ RET-mutasjonsstatus, se varsel fra SLV.

Overdosering
Se G12 V (G12.5.22)

Bivirkninger
Vanlige bivirkninger er diaré, utslett, kvalme, hypertensjon, fatigue og hodepine. QTc-forlengelse er også vanlig.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier at det ikke bør brukes av gravide. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Forsiktighetsregler
EKG-undersøkelse og måling av nivå av kalium, kalsium, magnesium og tyreoideastimulerende hormon (TSH) i plasma skal utføres ved behandlingsstart, 1, 3, 6 og 12 uker etter behandlingsstart og deretter hver 3. måned i minst ett år.

Sikkerhetsinformasjon fra SLV - Kjære helsepersonell-brev.

Kontraindikasjoner
Medfødt lang QTc-syndrom. Pasienter med et QTc-intervall over 480 msek. Samtidig bruk av vandetanib og andre legemidler som forlenger QTc-intervallet og/eller induserer torsades de pointes. Se SLV interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder
Vandetanib Vandetanib

Caprelsa Genzyme Europe B.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Vandetanib: 100 mg	30 stk	C	h	24 924,60
Tablett	Vandetanib: 300 mg	30 stk	C	h	52 318,50

L2.2.1.15. Kabozantinib

Revidert: 31.01.2024

Egenskaper
Kabozantinib er en hemmer av flere tyrosinkinase-reseptorer involvert i tumorvekst, metastasering og angiogenese; MET (hepatocyttvekstfaktor-reseptor), VEGFR-2 (vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor-2), FLT3 (FMS-lignende tyrosinkinase-3), KIT (stamcellefaktor-reseptor) og RET («rearranged during transfection»).

Farmakokinetikk
Metaboliseres av CYP3A4 og CYP2C9. Skilles ut i feces og urin. T1/2 er ca. 120 timer.

Cometriq® (kabozantinib) *kapsler* og Cabometyx® (kabozantinib) *tabletter* er ikke bioekvivalente og skal ikke brukes om hverandre. Se farmakokinetiske egenskaper i SPC pkt 5.2 for Cometriq® og Cabometyx® hhv.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

?!) *Cometriq*®: Progressiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk medullær tyreoideakarsinom.
?!) *Cabometyx*®:

a) Nyrecellekarsinom (RCC)
b) Hepatocellulært karsinom (HCC)
c) Differensiert tyreoideakarsinom (DTC)

Se SPC for respektive preparat for utdypende.

Dosering

?!) *Cometriq*® (kapsler): 140 mg én gang daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og tre 20 mg grå kapsler.
?!) *Cabometyx*® (tabletter):

a) *monoterapi* ved RCC, HCC og DTC: 60 mg én gang daglig.
b) *kombinasjon* med nivolumab som førstelinjebehandling ved avansert RCC: 40 mg én gang daglig i kombinasjon med nivolumab administrert intravenøst som enten 240 mg annenhver uke eller 480 mg hver 4. uke.

Se SPC for respektive preparat.

Overdosering
Se G12 K (G12.5.11)

Interaksjoner
DMP interaksjonssøk kabozantinib.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er diaré, anoreksi, kvalme, tretthet, oppkast og utslett. Andre bivirkninger er pneumoni, hypertensjon, hypokalsemi, dehydrering, mukositt, hånd-fot-syndrom, lungeemboli og økning av leverenzymer. Perforeringer, fistler, osteonekrose og blødninger forekommer.

Se SPC for respektive preparat.

Graviditet, amming
Graviditet: Fertile kvinner må rådes til å unngå graviditet under behandling. Partnere til mannlige pasienter må unngå graviditet. Pasienter av begge kjønn og deres partnere må bruke sikker prevensjon under og i minst 4 måneder etter behandling. Da oral prevensjon muligens ikke kan anses som en sikker prevensjonsmetode, bør

den brukes sammen med annen metode, som f.eks. barrieremetode. Ingen studier på bruk hos gravide. Dyrestudier har vist embryoføtale og teratogene effekter. Potensiell human risiko er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke klinisk tilstand nødvendiggjør behandling.

Amming: Ukjent om kabozantinib og/eller metabolitter utskilles i morsmelk. Pga. potensiell risiko for spedbarnet skal mødre slutte å amme under og i minst 4 måneder etter endt behandling.

Fertilitet: Ingen data. Basert på prekliniske sikkerhetsfunn, kan fertilitet hos begge kjønn reduseres. Både menn og kvinner bør anbefales å søke råd og vurdere oppbevaring av egg/sædceller før behandling.

Forsiktighetsregler
Bivirkninger bør overvåkes regelmessig. Brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesykdom eller forlenget QT-intervall, samt nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Se SPC for respektive preparat for utdypende.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Interaksjoner, spesielt CYP3A4-relaterte.

Metodevurdering
Cabometyx

Kilder
Cabometyx (kapsler) SPC

Cometriq (tabletter) SPC

Grüllich C: Cabozantinib: a MET, RET, and VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor. Recent Results Cancer Res. 2014;201:207-14.

Karras S, Pontikides N, Krassas GE: Pharmacokinetic evaluation of cabozantinib for the treatment of thyroid cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9:507-15.

Colombo JR, Wein RO: Cabozantinib for progressive metastatic medullary thyroid cancer: a review. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:395-404.

Cabometyx Ipsen Pharma
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Kabozantinib: 20 mg	30 stk	C	h	72 522,60
Tablett	Kabozantinib: 40 mg	30 stk	C	h	72 522,60
Tablett	Kabozantinib: 60 mg	30 stk	C	h	72 522,60

Cometriq Ipsen Pharma
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Kabozantinib: 20 mg	84 stk	C	h	58 240,-
Kapsel	Kabozantinib: 20 mg Kabozantinib: 80 mg	28 stk 28 stk	C	h	58 240,-
Kapsel	Kabozantinib: 20 mg Kabozantinib: 80 mg	84 stk 28 stk	C	h	58 240,-

L2.2.1.16. Regorafenib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Hemmer flere proteinkinaser, inkludert kinaser som er involvert i tumorangiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E) og regulering av svulstenes mikromiljø (PDGFR, FGFR). I prekliniske studier har regorafenib vist antitumoraktivitet i ulike tumormodeller.

Farmakokinetikk
Metaboliseres hovedsakelig i lever og skilles ut i feces. Hovedmetabolittene M2 og M5 er farmakologisk aktive. Halveringstiden for regorafenib og M2 er 20-30 timer, for M5 ca. 60 timer.

Indikasjoner
Metastaserende kolorektalkreft hvor annen behandling er forsøkt, eller ikke aktuell. Regorafenib har også effekt ved gastrointestinal stromal tumor (GIST), samt har indikasjon hepatocellulært karsinom (HCC) som tidligere har blitt behandlet med sorafenib.

Dosering og administrasjon
Administeres peroralt. Anbefalt dose er 160 mg regorafenib én gang daglig, med behandlingsfri hver fjerde uke.

Overdosering
Se G12 R (G12.5.18)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er hud- og slimhinneaffeksjon, inkludert hånd-fot-hudreaksjon, fatigue, kvalme, diaré, vekttap, hypertensjon, infeksjoner, anemi og trombocytopeni. De alvorligste bivirkningene er leverskade, blødning og gastrointestinal perforasjon.

Graviditet, amming
Graviditet: Se G7 R (G7.1.17) *Amming:* Se G8 R (G8.1.17)

Forsiktighetsregler
Leverstatus bør undersøkes før oppstart av og under behandling. Blodtellinger og koaguleringsparametre bør overvåkes hos pasienter med tilstander som disponerer for blødninger eller som behandles med antikoagulantia.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Graviditet. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Regorafenib (Stivarga): Til behandling av kolorektalkreft.

Regorafenib (Stivarga) II: Andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom

Kilder
Regorafenib Regorafenib

Inlyta Pfizer Europe MA EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Aksitinib: 1 mg	56 stk	C	h	8 418,-
Tablett	Aksitinib: 3 mg	56 stk	C	h	27 894,30
Tablett	Aksitinib: 5 mg	56 stk	C	h	41 914,60
Tablett	Aksitinib: 7 mg	56 stk	C	h	59 208,10

L2.2.1.17. Krizotinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Krizotinib er en lavmolekylær hemmer av tyrosinkinase-reseptorene, anaplastisk lymfomkinase (ALK) og hepatocyttvekstfaktor-reseptor (HGFR, c-Met) og hemmer vekst og induserer apoptose i tumorceller med ALK-fusjoner (inklusiv EML4-ALK og NPM-ALK) eller amplifisering av ALK- eller MET-genlokus.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er ca. 40 % etter peroral administrasjon. Krizotinib metaboliseres i lever av CYP3A4/5 og skilles ut hovedsakelig i feces, men også via nyrene. Halveringstiden er ca. 40 timer.

Indikasjoner
Førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Til behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Til behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Dosering og administrasjon
Anbefalt dosering er 250 mg 2 ganger daglig, gitt peroralt. Ev. doseredusjon til 200 mg 2 ganger daglig eller 250 mg én gang daglig ved bivirkninger.

Overdosering
Se G12 K (G12.5.11)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er synsforstyrrelser, kvalme, diaré, oppkast, ødem, forstoppelse og utmattelse. Alvorlige bivirkninger er hepatotoksisitet, nøytropeni, pneumonitt og forlenget QT-intervall.

Graviditet, amming
Graviditet: Virkningsmekanismen tilsier at det ikke bør brukes hos gravide. *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler. Virkningsmekanismen tilsier at det ikke bør brukes hos ammende.

Forsiktighetsregler
Krizotinib skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjonsprøver, inklusiv ALAT, ASAT og totalbilirubin, bør måles to ganger månedlig de to første månedene, deretter månedlig. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt eller som er predisponert for QTc-forlengelse eller som tar legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2015) om fare for hjertesvikt.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Xalkori (crizotinib): Førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Crizotinib (Xalkori) II: Behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Crizotinib (Xalkori) III: Behandling av pasienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Kilder
Krizotinib Krizotinib

Xalkori Pfizer Europe MA EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Krizotinib: 200 mg	60 stk	C	h	47 064,70
Kapsel	Krizotinib: 250 mg	60 stk	C	h	57 634,40

L2.2.1.18. Ruxolitinib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 01.11.2022

Egenskaper
Ruxolitinib er en selektiv hemmer av proteintyrosinkinasene JAK1 og JAK2 fra januskinasefamilien. Disse medierer signaleringen av en rekke cytokiner og vekstfaktorer som er viktig for hematopoiese og immunfunksjon. Mutasjon av JAK2 (V617F-mutasjonen) er vanligste mutasjon i myeloproliferative sykdommer. Mutasjonen, som finnes hos 95% av pasientene med polycytemia vera og 50–60 % av pasienter med essensiell trombocytemi og primær myelofibrose, gir ukontrollert cytokin- og vekstfaktorsignalering som sannsynligvis er

viktig for patofysiologien til neoplasmene. Ruxolitinib hemmer JAK-STAT-signalering og celledeling både med og uten mutert JAK2.

Farmakokinetikk
Ruxolitinib absorberes raskt etter peroral administrasjon. Ruxolitinib metaboliseres av CYP3A4 og CYP2C9 og skilles hovedsakelig ut gjennom nyrene, men også i feces. Halveringstiden er ca. 3 timer.

Indikasjoner
?! *Myelofibrose (MF)*: Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne med primær MF (også kjent som kronisk idiopatisk MF), post polycytemi vera MF eller post essensiell trombocytemi MF.
?! *Polycytemia vera (PV)*: Behandling av voksne med PV som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea.
?! *Transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD)*: Behandling av pasienter ≥12 år med akutt eller kronisk GvHD som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger.
?! *Vitiligo*: **Off label**. Krem, 12 år og eldre. Se FDA godkjent 19. juli 2022.

Dosering og administrasjon
Anbefalt startdose er 15–20 mg 2 ganger daglig, avhengig av blodplatetall. Dosereduksjon eller seponering er nødvendig ved redusert antall blodplater. Dosen kan eventuelt økes etter fire uker, maksimal dose er 25 mg 2 ganger daglig.

Overdosering
Se G12 R (G12.5.18)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er trombocytopeni og anemi. Noe mindre hyppig forekommer nøytropeni, blødninger, svimmelhet og hodepine.

Graviditet, amming
Graviditet: Kontraindisert hos gravide. *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler. Vikningsmekanismen tilsier at det ikke bør brukes hos ammende.

Forsiktighetsregler
Behandling kan føre til hematologiske bivirkninger. Fullstendige blodtellinger må utføres før behandling startes. Behandlingen bør seponeres dersom antallet blodplater kommer under 50·109/l eller absolutt antall nøytrofile kommer under 0,5·109/l.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Ruxolitinib (Jakavi): Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose ID2013_033

Ruxolitinib (Jakavi) Indikasjon II: Behandling av polycytemia vera (PV) ID2017_044

Kilder
Ruxolitinib Ruxolitinib

Jakavi Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ruksolitinib: 5 mg	56 stk	C	h	21 540,70
Tablett	Ruksolitinib: 10 mg	56 stk	C	h	42 329,60
Tablett	Ruksolitinib: 15 mg	56 stk	C	h	42 601,40
Tablett	Ruksolitinib: 20 mg	56 stk	C	h	42 601,40

L2.2.1.19. Vemurafenib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Vemurafenib er en lavmolekylær hemmer av serin-treonin-kinasen BRAF mutert i kodon 600. Proliferasjonen av celler med mutert BRAF (BRAFV600E/K) hemmes.

Farmakokinetikk
Vemurafenib metaboliseres av CYP3A4 og utskilles hovedsakelig i feces. Halveringstiden er ca. 50 timer, men med stor interindividuell variasjon.

Indikasjoner
Inoperabelt eller metastatisk malignt melanom med BRAF V600-mutasjon.

Dosering og administrasjon
Vemurafenib administreres peroralt. Anbefalt dose er 960 mg 2 ganger daglig. Dosereduksjon kan være nødvendig ved bivirkninger.

Overdosering
Se G12 V (G12.5.22)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er artralgi, fatigue, utslett, lysfølsomhetsreaksjoner, kvalme, håravfall og kløe. Kutant plateepitelcellekarsinom opptrer også hyppig. Eksponeringsavhengig QTc-forlengelse er funnet i kliniske studier, og Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse opptrer i sjeldne tilfeller.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Forsiktighetsregler
BRAF-V600-mutasjon i tumor må være bekreftet med en validert test før behandlingen igangsettes. Behandling med vemurafenib anbefales ikke hos pasienter med ukorrigerbare elektrolyttforstyrrelser eller lang QT-syndrom, eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger QT-intervallet. EKG og elektrolytter må overvåkes hos alle pasienter før behandling, etter en måneds behandling og etter dosejustering. Ytterligere overvåking anbefales hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør også gjennomgå dermatologisk undersøkelse før og under behandling.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2015) om potensering av strålingstoksisitet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Vemurafenib (Zelboraf): Til behandling av melanom

Kilder
Vemurafenib Vemurafenib

Zelboraf Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Vemurafenib: 240 mg	56×1 stk	C	h	18 186,70

L2.2.1.20. Dabrafenib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Dabrafenib er en hemmer av BRAF-kinaser med mutasjoner i kodon 600-mutasjoner (BRAF V600E/K). Proliferasjonen av celler med mutert BRAF hemmes.

Farmakokinetikk
Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 2 timer etter oral administrasjon. Dabrafenib metaboliseres i lever av CYP2C8 og CYP3A4, og noen av metabolittene er aktive. Utskillelsen skjer primært via feces. Halveringstiden for modersubstansen er 5-8 timer. Enkelte aktive metabolitter har halveringstid opp til 22 timer.

Indikasjoner
Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft med BRAF V600-mutasjon.

Melanom: Dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib er indisert for behandling av voksne med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon.

Ref.: CHMP 23 februar 2017

Dosering og administrasjon
Administreres oralt. Anbefalt dose er 150 mg to ganger daglig. Bør tas minst 1 time før eller minst 2 timer etter et måltid.

Overdosering
Se G12 D (G12.5.4)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er fra huden (hyperkeratose, utslett, papillomer, alopesi), samt hodepine, feber, artralgi, kronisk utmattelse, kvalme, oppkast og diaré. Basalcellecarcinom er også relativt vanlig. QT-forlengelse, pankreatitt, nefritt og nyresvikt forekommer.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Dyreforsøk har vist teratogen effekt. *Amming:* Opplysninger mangler.

Forsiktighetsregler
BRAF V600-mutasjon i tumor må være bekreftet med en validert test før behandlingen igangsettes. Før behandlingsstart og med hensiktsmessig mellomrom under behandling bør pasientene gjennomgå hode- og nakkeundersøkelse og CT av bryst/abdomen med tanke på å avdekke eventuelle legemiddelutløste RAS-assosierte maligniteter. Pasientene bør også gjennomgå dermatologisk undersøkelse før og under behandling. Pasienter må observeres med tanke på bivirkninger som feber, nyresvikt (s-kreatinin) og pankreatitt. Behandling med dabrafenib anbefales ikke hos pasienter med ukorrigerbare elektrolyttforstyrrelser eller lang QT-syndrom, eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger QT-intervallet. EKG og elektrolytter må overvåkes hos alle pasienter før behandling, etter en måneds behandling og etter dosejustering. Ytterligere overvåking anbefales hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Metodevurdering
Dabrafenib (Trafinlar): I Behandling av melanom

Dabrafenib (Trafinlar): II Behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft

Dabrafenib (Trafinlar): III Kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft

Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon

Kilder
Dabrafenib Dabrafenib

Tafinlar Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Dabrafenib: 50 mg	28 stk	C	h	11 107,40

Tafinlar Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Dabrafenib: 50 mg	120 stk	C	h	46 302,-
Kapsel	Dabrafenib: 75 mg	120 stk	C	h	69 387,90
Kapsel	Dabrafenib: 75 mg	28 stk	C	h	16 596,10

L2.2.1.21. Temsirolimus

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Temsirolimus hemmer mTOR ("mammalian target of rapamycin"). Temsirolimus bindes til et intracellulært protein, FKBP-12, og protein-temsirolimuskomplekset bindes til og hemmer aktiviteten til mTOR som kontrollerer celledeling. Hemning av mTOR-aktivitet gir stans i cellesyklus og veksthemming. Temsirolimus kan også hemme angiogenese ved å påvirke HIF- og VEGF-produksjon.

Farmakokinetikk
Temsirolimus omdannes i lever via CYP3A4. Hovedmetabolitten er sirolimus, med tilsvarende aktivitet som temsirolimus. Videre omdannelse av sirolimus skjer også via CYP3A4. Utskillelse skjer hovedsakelig i feces. Halveringstid for temsirolimus og sirolimus er henholdsvis ca. 18 og 73 timer.

Indikasjoner
Nyrecellekarsinom og mantelcellelymfom. Forsøkes også ved andre kreftformer.

Dosering og administrasjon
Temsirolimus gis intravenøst. Anbefalt dose ved nyrecellekarsinom er 25 mg én gang i uken, ved mantelcellelymfom 175 mg én gang i uken i 3 uker, etterfulgt av ukentlige doser på 75 mg.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Vanlige bivirkninger er anemi, kvalme, utslett, redusert appetitt, ødem, asteni, fatigue, trombocytopeni, diaré, feber, neseblødning, slimhinneinflammasjon, stomatitt, oppkast, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, smaksforstyrrelse, kløe, hoste, infeksjon, pneumoni og dyspné. Overfølsomhet/ infusjonsreaksjoner, interstitiell lungesykdom, intrakranial blødning, nyresvikt, intestinal perforasjon, sårtilhelingskomplikasjoner, nøytropeni og lungeemboli forekommer også.

Graviditet, amming
Graviditet: Bør ikke brukes hos gravide. Virkningsmekanismen tilsier mulig risiko for fosterskade.
Amming: Opplysninger mangler. Virkningsmekanismen tilsier tilbakeholdenhet.

Forsiktighetsregler
Pasienter bør overvåkes tidlig under infusjonen for infusjonsreaksjoner. Forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Kraftige induktorer av CYP3A4 kan redusere samlet eksponering for temsirolimus og den aktive metabolitten sirolimus. Kraftige hemmere av CYP3A4 kan øke samlet eksponering av temsirolimus og sirolimus.

Kontraindikasjoner
Pasienter med mantelcellelymfom og med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Kilder
Temsirolimus Temsirolimus

Torisel Pfizer Europe MA EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat og væske til infusjonsvæske	Temsirolimus: 30 mg	1 Sett	C		9 047,30

L2.2.1.22. Nintedanib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Bindes kompetitivt til ATP-bindingssetet på reseptorene for endotel-vekstfaktorreseptorer (VEGFR 1-3), blodplate-deriverte vekstfaktorreseptorer (PDGFR α og β) og fibroblast-vekstfaktorreseptorer (FGFR 1-3) og blokkerer intracellulær signaloverføring, som er avgjørende for spredning og overlevelse av endoteliale så vel som perivaskulære celler. I tillegg blir Fms-lignende tyrosin-proteinkinase (Flt)-3, lymfocyttspesifikk tyrosin-proteinkinase (Lck) og protoonkogen tyrosin-proteinkinase (Src) hemmet.

Farmakokinetikk
Cmax ca. 2-4 timer og steady state senest 1 uke. Systemisk eksponering øker med ca. 20% når gitt samtidig med mat sammenlignet med faste. Terminal halveringstid ca. 10-15 timer. Metaboliseres primært ved hydrolytisk esterasespalting til den frie syren BIBF 1202. Deretter glukuronidering vha UGT-enzymer til BIBF 1202-glukuronid. Utskilles via feces/galle (93,4%).

Indikasjoner
I kombinasjon med docetaksel til behandling av voksne med lokalavansert, metastatisk eller lokalt tilbakevendende ikke-småcellet lungekreft av typen adenokarsinom (tumorhistologi) etter kjemoterapi førstelinje.

Nintedanib har også indikasjon idiopatisk lungefibrose, se … og ….

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose 200 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom, på dag 2-21 i en standard behandlingssyklus for docetaksel. Må ikke tas samme dag som docetaksel (=dag 1). Se spesiallitteratur for doseringsregime. Tas helst med mat. Svelges hele med vann. Må ikke tygges eller knuses.

Overdosering
Se kap G12 N (G12.5.14)

Bivirkninger
Nøytropeni (inkl. febril), diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, blødning, mukositt, leverfunksjon, perifer nevropati. Venøs tromboembolisme, hypertensjon.

Interaksjoner
Nintedanib er et P-gp-substrat. Samtidig bruk av potente *P-gp-hemmere* (f.eks. ketokonazol eller erytromycin) kan øke eksponeringen for nintedanib. Potente *P-gp-induktorer* (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (prikkperikum)) kan redusere eksponeringen for nintedanib. Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Nintedanib kan gi fosterskade.

Amming: Små mengder utskilles i melk hos rotte. Risiko for diende spedbarn kan ikke utelukkes, og amming skal frarådes.

Fertilitet: Ingen tegn på nedsatt mannlig fertilitet basert på prekliniske data.

Forsiktighetsregler
Diare, gastrointestinal perforasjon. Nøytropeni, blødning og tromboembolier.

Soya: Inneholder soya. Pasienter med peanøttallergi kan ha økt risiko for alvorlige allergiske reaksjoner på soyapreparater. Se Legemiddelverkets interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Nintedanib (Vargatef): Behandling av ikke-småcellet lungekreft

Kilder
Nintedanib …

Ofev Boehringer Ingelheim International GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Nintedanib: 100 mg	60 stk	C	h	15 903,90
Kapsel	Nintedanib: 150 mg	60 stk	C	h	28 435,60

Vargatef Boehringer Ingelheim International GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Nintedanib: 100 mg	120 stk	C	h	31 065,60
Kapsel	Nintedanib: 100 mg	60 stk	C	h	15 550,90
Kapsel	Nintedanib: 150 mg	60 stk	C	h	31 065,60

L2.2.1.23. Ceritinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Ceritinib er en selektiv og potent hemmer av anaplastisk lymfom-kinase (ALK) som hemmer autofosforylering av ALK, ALK-mediert fosforylering av nedstrøms signalproteiner og celledeling i ALK-avhengige kreftceller.

Farmakokinetikk
Cmax er 4-6 timer. Systemisk eksponering av ceritinib økes ved samtidig matinntak. Halveringstiden er 31-41 timer. Ceritinib metaboliseres hovedsaklig via CYP3A og utskilles primært i feces.

Indikasjoner
Voksne med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

Dosering og administrasjon
ALK-positiv NSCLC-status bør avklares med en nøyaktig og validert ALK-test før oppstart av behandling. Anbefalt dose er 750 mg 1 gang daglig. Anbefalt maks. dose er 750 mg daglig. Behandlingen bør kun fortsette så lenge klinisk nytte observeres. Seponeres hos pasienter som ikke tolererer 300 mg daglig. Dosejustering, se SPC.

Overdosering
Se G12 C (G12.5.3)

Bivirkninger
Anemi, diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, forstoppelse, øsofageale forstyrrelser, redusert appettitt.

Utslett, fatigue, perikarditt, bradykardi, pneumonitt, nyresvikt, hyperglykemi, hypofosfatemi, forlenget QT-tid, økt lipase, økt amylase, synsforstyrrelser.

Interaksjoner
Samtidig bruk med en sterk CYP3A-/P-gp-hemmer vil kunne øke plasmakonsentrasjonen og dosejustering vil være nødvendig. Tilsvarende vil en CYP3A-/P-gp-induktor kunne gi redusert plasmakonsentrasjon. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer bør unngås. Magesyrenøytraliserende midler kan endre oppløseligheten og redusere biotilgjengeligheten. Dosereduksjon kan være nødvendig for samtidig brukte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og/eller CYP2C9. Samtidig bruk av CYP3A- og CYP2C9-substrater med lav terapeutisk indeks bør unngås. QT-forlengelse er observert i kliniske studier. Ceritinib bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar andre legemidler som kan gi QT-forlengelse. Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig fosterskadelig effekt.

Amming: Opplysninger mangler.

Fertilitet: Ukjent påvirkning.

Forsiktighetsregler
Levertoksisitet, interstitiell lungesykdom/pneumonitt, bradycardi, gastrointestinale (diare, kvalme, oppkst), hyperglykemi, økning av lipase og/eller amylase samt fatigue og/eller synsforstyrrelser.

Forlenget QT-intervall: Kan gi økt risiko for ventrikulære takyarytmier, f.eks.torsades de pointes eller plutselig død. Bør unngås hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom. Bør seponeres permanent ved utvikling av QTc > 500 msek eller > 60 msek endring fra baseline, og torsades de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Ceritinib (Zykadia): Legemiddel til førstelinjebehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft

Kilder
Ceritinib Ceritinib

Zykadia Novartis Europharm Limited (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Ceritinib: 150 mg	84 stk	C	h	36 623,60

Zykadia Novartis
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel	Ceritinib: 150 mg	90 stk	C		–

L2.2.1.24. Lenvatinib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 01.11.2022

Egenskaper
Lenvatinib er en multikinasehemmer (hemmer bl.a. VEGF- og PDGF-reseptorer samt RET og KIT) som hemmer tumorvekst og har vist antiangiogene egenskaper *in vitro* og *in vivo*.

Farmakokinetikk
Tmax er 1 - 4 timer ved faste. Halveringstiden er ca. 28 timer. Lenvatinib metaboliseres hovedsaklig i lever, bl.a. via CYP3A4 og utskilles i feces og urin.

Indikasjoner
Kisplyx®: Se SPC. Voksne med avansert *nyrecellekarsinom* (RCC):

?! i kombinasjon med pembrolizumab, som førstelinjebehandling.
?! i kombinasjon med everolimus etter én tidligere vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-rettet behandling.

Lenvima®: Se SPC.

?! *Differensiert tyreoideakarsinom (DTC)*: Monoterapi til behandling av voksne med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) DTC, som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

?! *Hepatocellulært karsinom (HCC)*: Monoterapi til behandling av voksne med progressiv eller ikke-resektabel HCC som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.
?! *Endometriekarsinom (EC)*: I kombinasjon med pembrolizumab til behandling av voksne med avansert eller tilbakevendende EC, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med alle typer platinaholdig behandling og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Dosering og administrasjon
Anbefalt startdose er 24 mg 1 gang daglig (2 kapsler à 10 mg og 1 kapsel à 4 mg). Døgndosen tilpasses etter individuell tolerabilitet. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt foreligger. Dosejustering/seponering: Se SPC.

Overdosering
Se G12 L (G12.5.12)

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Trombocytopeni, diaré, abdominalsmerter, oppkast, kvalme, oral inflammasjon, orale smerter, forstoppelse, dyspepsi, munntørrhet. Blødninger, hyper- og hypotensjon, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett, alopesi, rinveisinfeksjon, hoste, dysfoni, ryggsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og skjelettsmerter, svimmelhet, hodepine, dysgeusi, proteinuri, søvnløshet, hypokalsemi, hypokalemi, vekttap, redusert appetitt, fatigue, asteni, perifert ødem.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Lymfopeni, hypotyreose, økt blodnivå av TSH, analfistel, flatulens, hjerteinfarkt, hjertesvikt, QT-forlengelse, redusert ejeksjonsfraksjon, hyperkeratose, endrede leverparametra, lungeemboli, cerebrovaskulær hendelse, nedsatt nyrefunksjon, dehydrering, hypomagnesemi, hyperkolesterolemi.

Interaksjoner
Hemmer OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 og gallesalteksportpumpen (BSEP). Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent hos dyr

Amming: Opplysninger mangler. Virkningsmekanismen tilsier tilbakeholdenhet.

Fertilitet: Testikkel- og ovarietoksisitet er observert hos rotter, hunder og aper.

Forsiktighetsregler
Hypertensjon, proteinuri, hjertesvikt, posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES, RPLS), levertoksisitet, blødninger, arteriell tromboembolisme, gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse, forlenget QT-tid, fatigue. Lenvatinib hemmer eksogen tyroideasuppresjonsbehandling, og TSH-nivået bør måles regelmessig.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Lenvatinib (Lenvima): ehandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom, som er refraktær overfor radioaktivt jod

Lenvatinib (Lenvima) II: Behandling av levercellekarsinom

Lenvatinib (Kisplyx): Legemiddel i kombinasjon med everolimus til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom etter en tidligere vaskulær endotelvekstfaktor-rettet behandling

Kilder
Lenvatinib Lenvatinib

Kisplyx Eisai GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenvatinib: 4 mg	30 stk	C	h	20 190,70
Kapsel, hard	Lenvatinib: 10 mg	30 stk	C	h	20 190,70

Lenvima Eisai GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenvatinib: 4 mg	30 stk	C	h	20 699,40
Kapsel, hard	Lenvatinib: 10 mg	30 stk	C	h	20 699,40

Kisplyx Orifarm AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenvatinib: 4 mg	30 stk	C	h	20 190,70

Lenvima Eisai
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Lenvatinib: 4 mg	30 stk	C		–

L2.2.1.25. Trametinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Trametinib hemmer BRAFs aktivering av MEK1 og MEK2 og MEK-kinaseaktiviteten. Trametinib hemmer veksten av BRAF V600-muterte melanomcellelinjer og har antitumoreffekt i dyremodeller for BRAF V600-muterte melanomer.

Farmakokinetikk
Tmax er 1,5 timer og halveringstiden er 5 døgn. Trametinib metaboliseres hovedsakelig via deacetylering eller ved mono-oksygenering, ev. i kombinasjon med glukuronidering. CYP3A4-oksidering er ansett som en mindre viktig metaboliseringsmekanisme. Utskilles hovedsaklig i feces og noe i urin.

Indikasjoner
Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Trametinib i kombinasjon med dabrafenib er indisert for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft med BRAF V600-mutasjon.

Melanom: Trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib er indisert for behandling av voksne med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon.

Monoterapi har ikke vist klinisk virkning hos pasienter som har progrediert ved tidligere BRAF-hemmende behandling.

Ref.: CHMP 23. februar 2017

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose av trametinib er 2 mg 1 gang daglig, som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib. Anbefalt dose dabrafenib i kombinasjon med trametinib er 150 mg 2 ganger daglig. Dosejustering/seponering: Se SPC.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Diaré, kvalme, oppkast, obstipasjon, abdominale smerter, munntørrhet. Hypertensjon, blødning. Utslett, akneiform dermatitt, tørr hud, pruritus,alopesi. Hoste, dyspné. Økt ASAT. Fatigue, perifert ødem, pyreksi.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Anemi. Stomatitt. Venstre ventrikkeldysfunksjon, redusert ejeksjonsfraksjon, lymfødem. Erytem, hånd-og-fot-syndrom, hudfissurer, sprukken hud. Overfølsomhet. Follikulitt, paronyki, cellulitt, pustuløst utslett. Lungebetennelse.Dehydrering. Økt ALAT, økt ALP i blod, økt CK i blod.Tåkesyn, periorbitalt ødem, svekket syn. Ansiktsødem, slimhinneinflammasjon, asteni.

I kombinasjon med dabrafenib: Se SPC.

Interaksjoner
Det anbefales det å vise forsiktighet ved samtidig bruk av sterke P-gp-hemmere. Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Fertile kvinner anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling, og i 4 måneder etter avsluttet behandling. Bør ikke gis til gravide.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent.

Fertilitet: Human fertilitet kan svekkes. Mannlige pasienter som tar kombinasjon med dabrafenib, bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibel.

Forsiktighetsregler
Se SPC, spesielt i kombinasjon med dabrafenib. Merk: blødninger, hjerte- eller lungesykdom bla..

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Trametinib (Mekinist): Til behandling av melanom.

Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon

Kilder
Trametinib Trametinib

Mekinist Novartis Europharm Limited (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Trametinib: 0.5 mg	30 stk	C	h	33 102,90
Tablett	Trametinib: 2 mg	30 stk	C	h	99 236,30

L2.2.1.26. Kobimetinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Kobimetinib er en reversibel og selektiv MEK-inhibitor som blokkerer celleproliferasjon indusert via mitogenaktivert proteinkinase (MAPK).

Farmakokinetikk
Etter oral dosering er median Tmaks 2,4 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 50%. Kobimetinib metaboliseres hovedsakelig ved oksidasjon ved CYP3A og glukuronidering ved UGT2B7 og skilles ut fekalt. Gjennomsnittlig halveringstid er 44 timer.

Indikasjoner
I kombinasjon med vemurafenib til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF-V600-mutasjon. Ikke indisert ved vill-type BRAF-melanom.

Dosering og administrasjon
60 mg (3 tabletter á 20 mg) én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av en 7-dagers pause. Kan tas med mat. Ev. dosejusteringer, se SPC.

Overdosering
Se G12 K (G12.5.11)

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Diaré, kvalme, oppkast. Anemi, serøs retinopati, hypertensjon, blødninger, fotosensitivitet, utslett og feber. Økte lever/galleparametra.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Basalcellekarsinom, kutant plateepitelkarsinom, keratoakantom. Dehydrering, hypofosfatemi, hyponatremi, hyperglykemi, tåkesyn, nedsatt syn, pneumonitt, frysninger, redusert venstre-ventrikkel ejeksjonsfraksjon, økt bilirubin.

Alvorlige blødningshendelser, inkludert hjerne- og mage-tarmblødninger er sett hos pasienter som har fått kobimetinib, både i kliniske studier og etter markedsføring. Det er også sett rabdomyolyse og forhøyet kreatinfosfokinase (CPK). Se SLV Nyheter publisert 21.04.2017 med Råd til helsepersonell.

Interaksjoner
Hemmere av P-glykoprotein, CYP3A-hemmere og –induktorer kan påvirke plasmakonsentrasjonen av kobimetinib. Kobimetinib vil potensielt kunne påvirke CYP3A- (f.eks. midazolam) og CYP2D6-substrater (f.eks. dekstrometorfan), samt CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin). Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent i dyr.

Amming: Opplysninger mangler. Virkningsmekanismen tilsier tilbakeholdenhet.

Forsiktighetsregler
Se SPC, spesielt mht. kombinasjon med vemurafinib, samt bivirkninger med lenke til SLV over.

Nye primære maligniteter, kutane og ikke-kutane. Blødninger, kardiomyopati (LVEF må følges), alvorlige hudreakjoner, serøs retinopati og okklusjon av vena retinale. Hepatotoksisitet rhabomyolyse, alvorlig fotosensitivitet og embryo-føtal toksisitet.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2017) om fare for alvorlige blødninger, rabdomyolyse og forhøyet kreatinfosfokinase

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Cobimetinib (Cotellic): Behandling av avansert malignt melanom i kombinasjon med vemurafenib

Kilder
Kobimetinib Kobimetinib

Cotellic Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Kobimetinib: 20 mg	63 stk	C	h	72 785,40

L2.2.1.27. Ibrutinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys 481) i BTKs aktive sete, noe som gir vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. BTK, som tilhører Tec-kinasegruppen, er et viktig signalmolekyl i B celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BCR-signalveien er involvert i patogenesen ved flere typer B cellekreft, inkl. mantelcellelymfom (MCL), diffust storcellet B cellelymfom (DLBCL), follikulært lymfom og kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Den sentrale rollen til BTK som signalsubstans via B celleoverflatereseptorer gir aktivering av signalveier som er nødvendige for B celleforflytning, kjemotakse og adhesjon. Ibrutinib hemmer effektivt proliferasjon og overlevelse av maligne B celler in vivo, samt cellemigrasjon og substratadhesjon in vitro.

Farmakokinetikk
Rask absorpsjon, median Tmax på 1-2 timer. Halveringstid: 4-13 timer. Metaboliseres i lever, hovedsakelig av CYP3A4, med dannelse av en dihydrodiolmetabolitt, som har en BTK-hemmende aktivitet som er ca. 15 × lavere enn ibrutinib. CYP2D6 synes å ha minimal betydning. Utskillelse: 90% utskilles i løpet av 168 timer, hvorav 80% i feces og <10% i urin.

Indikasjoner
Behandling av voksne med residiverende eller refraktær MCL. Behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. Behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.

For oppdatert metodevurdering, se https://nyemetoder.no/metoder#k=ibrutinib

Dosering og administrasjon
Mantelcellelymfom: Voksne: Anbefalt dose er 560 mg (4 kapsler) 1 gang daglig. *Kronisk lymfatisk leukemi* og *Waldenströms makroglobulinemi*: Voksne: Anbefalt dose er 420 mg (3 kapsler) 1 gang daglig.
Dosejusteringer, se SPC.

Pasienter skal testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling.

Overdosering
Se G12 I (G12.5.9)

Bivirkninger
Vanligst (≥20%): Nøytropeni, anemi, diaré, muskel-skjelettsmerter, øvre luftveisinfeksjoner, blåmerker, utslett, kvalme og feber.

De vanligste *grad 3/4-bivirkningene* (≥5%) er anemi, nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni.

Interaksjoner
Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med ibrutinib. Kosttilskudd som fiskeolje og vitamin E-preparater skal unngås. Bruk av andre antikoagulantia eller legemidler som hemmer blodplatefunksjon kan øke blødningsrisikoen, og spesiell forsiktighet må utvises. Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere kan øke ibrutinibeksponeringen. Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Skal ikke brukes under graviditet og i opptil 3 måneder etter avsluttet behandling. Ingen data fra bruk hos gravide foreligger. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Fertile kvinner må bruke svært sikker prevensjonsmetode under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling. Ukjent om ibrutinib reduserer effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og barrieremetode må brukes i tillegg. *Amming:* Ukjent om ibrutinib eller metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved ibrutinibbehandling. *Fertilitet:* Ingen studier utført.

Forsiktighetsregler
Blødningsepisoder er rapportert, både med og uten trombocytopeni. Leukostase (>400 000/µl), infeksjoner, atrieflimmer/flutter. Se SPC.

Det er rapportert tilfeller av **hepatitt B virus (HBV)-reaktivering** hos pasienter som får ibrutinib. se SLV/ Nyheter 17.07.2017. Pasienter skal testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling, og ved positiv hepatitt B-serologi anbefales konsultasjon med en spesialist i leversykdommer før oppstart av behandling med ibrutinib. Pasienter med positiv hepatitt B-serologi som trenger ibrutinib bør overvåkes og behandles etter gjeldende retningslinjer for å forebygge hepatitt B virus-reaktivering. Mistenkte bivirkninger meldes på meldeskjema til RELIS.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2017) om ibrutinib (IMBRUVICA®) og risiko for hepatitt B-reaktivering.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Nye metoder: Ibrutinib.

?!) Ibrutinib (Imbruvica) – Indikasjon I Til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
?!) Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon II Til behandling av mantelcellelymfom (MCL)
?!) Ibrutinib (Imbruvica) -Indikasjon III Legemiddel (kapsel) til behandling ved Mb Waldenstrøm
?!) Ibrutinib (Imbruvica) – Indikasjon IV Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

?!) Ibrutinib (Imbruvica)- Indikasjon V Bro til allogen stamcelletransplantasjon ved residiv av mantelcellelymfom Ibrutinib (Imbruvica)- Indikasjon VI Behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi
?!) Ibrutinib (Imbruvica)- Indikasjon VI Behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi
?!) Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon VII Kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til kronisk lymfatisk leu-kemi (KLL)
?!) Ibrutinib (Imbruvica) – Indikasjon VIII Førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon
?!) Ibrutinib (Imbruvica) – Indikasjon IX Kombinasjonsbehandling med rituksimab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kilder
Ibrutinib Ibrutinib

Imbruvica Janssen-Cilag International N.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ibrutinib: 140 mg	28 stk	C	h	19 576,60
Tablett	Ibrutinib: 280 mg	28 stk	C	h	39 117,-
Tablett	Ibrutinib: 420 mg	28 stk	C	h	58 657,30
Tablett	Ibrutinib: 560 mg	28 stk	C	h	78 197,70

L2.2.1.28. Osimertinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Osimertinib (tidligere benevnt mereletinib) er en irreversibel hemmer av epidermal vekstfaktorreseptor-(EGFR) tyrosin kinase, med selektivitet for sensitiviserende mutasjoner og tyrosinkinasehemmer-resistent T790M-mutasjon.

Farmakokinetikk
Halveringstiden er ca. 48 timer. Osimertinib metaboliseres i lever, blant annet via CYP3A4 og CYP3A5, og skilles hovedsakelig ut i feces. Sterke CYP3A4-induktorer kan redusere eksponeringen for osimertinib. Osimertinib kan øke eksponeringen for BCRP-substrater.

Indikasjoner
Som monoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR). Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 80 mg osimertinib én gang daglig, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Osimertinib kan tas med eller uten mat, til samme tid hver dag.

Bivirkninger
Vanligste bivirkninger er diaré, utslett, trombocytopeni og nøytropeni. Andre bivirkninger er interstitiell lungesykdom og forlenget QTc-intervall.

Overdosering
Se G12 O (G12.5.15)

Interaksjoner
Se SLV interaksjonssøk.

Forsiktighetsregler
Interstitiell lungeskdom. Forlengelse av QTc-intervall.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling. *Amming:* Opplysninger mangler. Virkningsmekanismen tilsier at amming bør unngås.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Osimertinib (AZD9291) (Tagrisso): Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med T790M mutasjon.

Osimertinib (Tagrisso) II: Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft

Kilder
Osimertinib Osimertinib

Tagrisso AstraZeneca AB (2)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Osimertinib: 40 mg	30 stk	C	h	70 431,60
Tablett	Osimertinib: 80 mg	30 stk	C	h	70 431,60

L2.2.1.29. Palbociklib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Sterkt selektiv, reversibel hemmer av syklinavhengig kinase (CDK) 4 og CDK 6. Syklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon. Blokkerer cellenes progresjon fra G1 og inn i S-fase av cellesyklus.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Biotilgjengelighet 46% ved dose 125 mg. Tmax 6 12 timer. *Proteinbinding:* Ca. 85%. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig t1/2 28,8 timer. Steady state innen 8 dager ved dosering 1 gang daglig. Akkumuleres ved gjentatt dosering 1 gang daglig. *Metabolisme:* Omfattende hepatisk metabolisme, primært via CYP3A og SULT2A1. *Utskillelse:* Primært som metabolitter i feces (74%), i mindre grad i urin (17%). En liten del av dosen gjenfinnes uendret i feces (2%) og urin (7%).

Indikasjoner
Behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer, eller i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 125 mg 1 gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår. *Dosejusteringer:* Ved bivirkninger kan dosen reduseres til 100 mg og deretter ev. til 75 mg. Ved behov for ytterligere dosereduksjon skal behandlingen seponeres. Dersom samtidig bruk av sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig, skal palbociklibdosen reduseres til 75 mg. *Ved hematologisk toksisitet:* Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før behandlingsoppstart og ved starten av hver syklus, samt ved dag 14 i de første 2 syklusene, og ellers ved klinisk indikasjon. Før behandling anbefales absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥1000/mm3 og trombocyttall ≥50 000/mm3. For CTCAE-grad og dosejustering, se SPC. *Ved ikke-hematologisk toksisitet:* Grad 1-2: Ingen dosejustering. Grad ≥3 som vedvarer til tross for medisinsk behandling: Avbryt behandlingen inntil bedring til grad ≤1 eller ≤2 (hvis det ikke vurderes som en sikkerhetsrisiko for pasienten). Fortsett deretter med den neste lavere dosen. *Glemt dose:* Ved oppkast eller glemt dose skal ikke ekstra dose tas. Neste dose tas til vanlig tid. Tas til omtrent samme tid hver dag. Tas med mat for å sikre jevn eksponering. Samtidig inntak av grapefrukt/grapefruktjuice skal unngås. Skal svelges hele.

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Stomatitt, kvalme, diaré, oppkast. Hud: Utslett, alopesi. Infeksiøse: Infeksjoner. Stoffskifte/ernæring: Redusert matlyst. Øvrige: Fatigue. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Hud: Tørr hud. Luftveier: Epistakse. Nevrologiske: Dysgeusi. Undersøkelser: Økt ALAT, økt ASAT. Øye: Uklart syn, økt tåreflod, tørt øye. Øvrige: Asteni, feber.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Interaksjoner
Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere kan gi økt toksisitet og bør unngås. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer kan gi redusert eksponering for palbociklib og risiko for manglende effekt, og bør unngås. Se SLV interaksjonssøk.

Forsiktighetsregler
Kan predisponere for infeksjoner pga. myelosuppressive egenskaper. Lege bør kontaktes umiddelbart ved feber. *Bilkjøring og betjening av maskiner:* Liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men kan gi fatigue. Pasienten bør være forsiktig ved bilkjøring/bruk av maskiner.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen. *Fertilitet:* Mannlig fertilitet kan reduseres. Sædkonservering før oppstart av behandling bør vurderes.

Kontraindikasjoner
Samtidig bruk av urtepreparater som inneholder johannesurt (prikkperikum).

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Palbociklib (Ibrance): Behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft.

Kilder
Palbociklib Palbociklib

Ibrance Pfizer Europe MA EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Palbociklib: 75 mg	21 stk	C	h	27 474,70
Kapsel	Palbociklib: 100 mg	21 stk	C	h	27 474,70
Kapsel	Palbociklib: 125 mg	21 stk	C	h	27 474,70

Ibrance
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Palbociklib: 125 mg	21 stk	C		–

Palbociclib Pfizer
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Palbociklib: 75 mg	21 stk	C		–

L2.2.1.30. Alektinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Svært selektiv og potent hemmer av ALK- og RET-tyrosinkinase. Hemming av ALK-tyrosinkinaseaktiviteten gir blokkering av nedstrøms signalveier, som STAT 3 og PI3K/AKT, og induserer tumorcelledød. Alektinib har vist aktivitet mot muterte former av ALK-enzymet, inkl. mutasjoner som gir crizotinibresistens. Hovedmetabolitten M4 har vist tilsvarende styrke og aktivitet in vitro.

Farmakokinetikk

Absorpsjon: Tmax ca. 4-6 timer. Steady state oppnås innen 7 dager. *Absolutt biotilgjengelighet:* 36,9 % i ikke-fastende tilstand. Etter 1 enkeltdose på 600 mg sammen med et fettrikt høykalorimåltid, økte alektinib- og M4-eksponeringen ca. 3 ganger i forhold til fastende tilstand. *Proteinbinding*: >99 %. Alektinib er ikke substrat for P-gp eller BCRP i blod-hjerne-barrieren, og kan derfor distribueres inn i og bli værende i CNS. *Halveringstid:* Clearance og eliminasjons t1/2 for alektinib og M4 er hhv. 81,9 liter/time og 32,5 timer og 217 liter/time og 30,7 timer. *Metabolisme:* Ca. 40-50 % via CYP3A4. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces, minimalt i urin.

Indikasjoner

Indisert som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib.

Dosering og administrasjon

ALK-positiv NSCLC-status skal fastslås ved bruk av validert ALK-analyse før behandlingsstart. Anbefalt dose: 600 mg (4 kapsler) 2 ganger daglig (total daglig dose 1200 mg). Behandlingen bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. *Dosejusteringer:* Se SPC.

Administrering: Skal tas med mat. Samtidig inntak av grapefrukt/grapefruktjuice og pomerans skal unngås. Skal svelges hele. Skal ikke åpnes eller oppløses.

Bivirkninger

Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Anemi (inkl. redusert hemoglobin). Gastrointestinale: Diaré, oppkast, forstoppelse, kvalme. Hud: Utslett (inkl. makulopapulært utslett, akneiform dermatitt, erytem, generalisert utslett, papulært utslett, kløende utslett og makulært utslett), fotosensitivitet. Lever/galle: Økt ASAT/ALAT, økt bilirubin (inkl. hyperbilirubinemi og økt konjugert bilirubin). Muskel-skjelettsystemet: Myalgi (inkl. muskel- og skjelettsmerter), økt CK i blod. Øye: Synsforstyrrelser (inkl. uklart syn, nedsatt syn, «fluer» i synsfeltet (vitreous floaters), redusert synsskarphet, astenopi og diplopi). Øvrige: Ødem (inkl. perifert ødem, generalisert ødem, øyelokkødem, periorbital ødem). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hjerte/kar: Bradykardi (inkl. sinusbradykardi). Nyre/urinveier: Økt blodkreatinin. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Lever/galle: Legemiddelindusert leverskade. Luftveier: Interstitiell lungesykdom/pneumonitt.

Overdosering

Se G12 A (G12.5.1)

Interaksjoner

Andre legemidlers effekt på alektinib: Alektinib og dens aktive hovedmetabolitt M4 metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer eller -hemmere. Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer eller -hemmere anbefales egnet overvåkning. Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk med protonpumpehemmere eller andre legemidler som øker gastrisk pH. M4 er et P-gp-substrat. Da alektinib hemmer P-gp forventes ingen relevant effekt på M4-eksponering ved samtidig bruk med P-gp-hemmere. Alektinibs effekt på andre legemidler: Alektinib og M4 hemmer P-gp og BCRP in vitro, og kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte P-gp- eller BCRP-substrater. Egnet overvåkning anbefales. Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig bruk av CYP3A-substrater. Risiko for induksjon av CYP2B6 og PXR-regulerende enzymer utenom CYP3A4 kan ikke fullstendig utelukkes. Effekten av samtidig administrerte orale prevensjonsmidler kan reduseres. Se SLV interaksjonssøk.

Forsiktighetsregler

Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt: Tilfeller er rapportert. Pasienten bør overvåkes for lungesymptomer som indikerer pneumonitt. Behandling bør avbrytes umiddelbart ved diagnostisert ILS/pneumonitt og seponeres permanent hvis ingen andre mulige årsaker påvises. Hepatotoksisitet: Økt ALAT og ASAT >5 × ULN og bilirubin >3 × ULN er sett i løpet av de 3 første behandlingsmånedene. Leverfunksjon, inkl. ALAT, ASAT og totalbilirubin, bør overvåkes ved baseline og deretter hver 2. uke de 3 første behandlingsmånedene, deretter periodisk, med hyppigere tester ved økt aminotransferase/bilirubin. Basert på bivirkningenes alvorlighetsgrad, bør behandling tilbakeholdes og gjenopptas med redusert dose eller seponeres permanent (se Dosering). Alvorlig myalgi og økt kreatinkinase (CK): Myalgi eller muskelskjelettsmerte og økt CK er sett. Pasienten bør rådes til å rapportere alle uforklarlige muskelsmerter, ømhet eller svakhet. CK-nivå bør vurderes hver 2. uke i 1. behandlingsmåned og som klinisk indisert for pasienter som rapporterer symptomer. Basert på CK-økningens alvorlighetsgrad bør behandling tilbakeholdes, deretter gjenopptas eller dosen reduseres (se Dosering). Bradykardi: Symptomatisk bradykardi kan forekomme. Hjerterytme og blodtrykk overvåkes som klinisk indisert. Dosejustering er ikke nødvendig ved asymptomatisk bradykardi. Ved symptomatisk bradykardi eller livstruende hendelser bør samtidig bruk av legemidler som kan gi bradykardi, samt antihypertensiver vurderes, og alektinibbehandling bør justeres som beskrevet under Dosering. Lysfølsomhet: Følsomhet for sollys er sett.

Pasienten bør rådes til å unngå langvarig eksponering for sol under bruk og i minst 7 dager etter avsluttet behandling. Det bør gis råd om å bruke bredspektret UVA-/UVB-solkrem og leppepomade (SPF ≥50). Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, medfødt laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Daglig dose (1200 mg) inneholder 2,1 mmol (48 mg) natrium. Må tas i betraktning hos pasienter på kontrollert natriumdiett. Bilkjøring/maskinbruk: Har liten påvirkning, men forsiktighet bør utvises da symptomatisk bradykardi og synsforstyrrelser kan oppstå.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling, og det er sett misdannelser hos dyr. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen. *Fertilitet:* Dyrestudier ikke gjennomført. Bivirkninger på menn og kvinners reproduktive organer i generelle toksikologistudier er ikke sett.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Alektinib (Alecensa). Behandling av ALK positiv ikke små-cellet lungekreft. https://nyemetoder.no/metoder/alectinib-alecensa

Alectinib (Alecensa) II: Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft

Kilder
Alektinib Alektinib

Alecensa Roche Registration GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Alektinib: 150 mg	224 stk	C	h	67 240,90

L2.2.1.31. Midostaurin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Hemmer multiple tyrosinkinasereseptorer, inkl. FLT3 og KIT kinase.

Ved å hemme signalering fra FLT3 reseptoren, vil midostaurin stoppe cellesyklus og indusere apoptose i leukemiceller som uttrykker muterte FLT3 reseptorer eller overuttrykker normale, ikke-muterte FLT3 reseptorer. I kombinasjon med cytostatika (cytarabine,doxorubicin, idarubicin og daunorubicin) utøver midostaurin en synergistisk effekt på leukemiceller..

Farmakokinetikk
Se SPC.

Indikasjoner
I kombinasjon med standard daunorubicin og cytarabin-induksjon og høydose cytarabin konsoliderende kjemoterapi, og for pasienter i komplett remisjon etterfulgt av midostaurin som enkeltstoff vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) hvor det foreligger FLT3-mutasjon. Som monoterapi hos voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med tilhørende hematologisk neoplasi (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL).

Dosering og administrasjon
Se SPC.

Bivirkninger
Se SPC.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
Se SPC.

Forsiktighetsregler
Se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen. (Mulig effekt på vekst og utvikling)

Kontraindikasjoner
Se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Midostaurin (Rydapt): Indikasjon I - Til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)

Midostaurin (Rydapt): Indikasjon II - Til behandling av fremskreden systemisk mastocytose

Kilder
Midostaurin SPC

Rydapt Novartis Europharm Limited (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Midostaurin: 25 mg	2×28 stk	C	h	77 449,80
Kapsel	Midostaurin: 25 mg	112 stk	C	h	154 863,30

L2.2.1.32. Gilteritinib

Publisert: 27.09.2021

Egenskaper
FLT3- og AXL-hemmer. Hemmer FLT3-reseptorsignaler og -proliferasjon i celler som uttrykker FLT3 eksogent, inkl. FLT3 ITD, FLT3 D835Y og FLT3 ITD D835Y, og induserer apoptose i leukemiske celler som uttrykker FLT3 ITD.

Merk: Både L01XE54 (EMA) og L01EX13 (SLV) benyttes som ATC-koder for gilteritinib.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmaks (median) ca. 4-6 timer. Cmaks (median) ved steady state 282 ng/ml, og AUC0-24 6180 ng × timer/ml etter 120 mg 1 gang daglig. Steady state nås i løpet av 15 dager med behandling 1 gang daglig med ca. 10 gangers akkumulering. *Proteinbinding*: Ca. 90% (hovedsakelig til albumin). *Fordeling*: Sentrale og perifere Vd er hhv. ca. 1092 liter og 1100 liter. *T1/2*: 113 timer (merk lang halveringstid). *Metabolisme*: Hovedsakelig via CYP3A4. *Utskillelse*: 4,5% av total dose gjenfinnes i feces. Ca. 16,4% av total dose utskilles via urin.

Indikasjoner
Monoterapi for behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Før behandling må pasienter med residiverende eller refraktær AML ha fått bekreftet FMS-lignende tyrosinkinase 3-mutasjon (FLT3) (intern tandemduplikasjon (ITD) eller tyrosinkinasedomene (TKD)) vha. en validert test. Behandling kan startes på nytt hos pasienter etter hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Voksne: Anbefalt dose er 120 mg (3 tabletter à 40 mg) 1 gang daglig. Laboratorietester, inkl. CK, bør vurderes før behandlingsstart, på dag 15 og månedlig under behandlingen. Pga. mulig forlenget QT-intervall bør EKG utføres før behandlingsstart, på dag 8 og 15 i syklus 1, og før oppstart av de neste 3 etterfølgende behandlingsmånedene (se også Forsiktighetsregler).

Behandlingsvarighet: Dersom respons uteblir etter 4 ukers behandling, kan dosen økes til 200 mg (5 tabletter à 40 mg) 1 gang daglig, dersom dette tolereres eller er klinisk begrunnet.

Doseendringer: Se SPC Tabell 1 side 3.

Bivirkninger

Gastrointestinale: Svært vanlige; diaré, forstoppelse, kvalme *Generelle:* Svært vanlige; asteni, fatigue, perifert ødem. Vanlige; allment ubehag *Hjerte* Vanlige; forlenget QT-tid, hjertesvikt, perikardeffusjon, perikarditt Immunsystemet Vanlige; anafylaktisk reaksjon *Kar:* Svært vanlige; hypotensjon *Lever/galle* Svært vanlige; økt ALAT, økt ASAT *Luftveier:* Svært vanlige; dyspné, hoste Vanlige; Differensieringssyndrom *Muskel-skjelettsystemet:* Svært vanlige; Artralgi, myalgi, smerter i ekstremitet, økt CK i blod, økt alkalisk fosfatase i blod Vanlige; Muskel-skjelettsmerter *Nevrologiske* Svært vanlige; Svimmelhet Mindre vanlige; Posterior reversibelt encefalopatisyndrom *Nyre/urinveier* Vanlige; akutt nyreskade

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering

Se G12

Interaksjoner

For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket for relevante interaksjone.

Forsiktighetsregler

For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming

Graviditet: Ingen/begrensede data. Dyrestudier har vist redusert fostervekst, embryoføtale dødsfall og teratogenisitet. Kan gi fosterskade ved bruk hos gravide. Ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Gravide skal informeres om potensiell fosterrisiko. Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å ta en graviditetstest innen 7 dager før behandlingsoppstart, og til å bruke effektiv prevensjon under og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler bør i tillegg bruke en barrieremetode som prevensjon. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal rådes til å bruke effektiv prevensjon under og i minst 4 måneder etter siste dose.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling og i minst 2 måneder etter siste dose.

Fertilitet: Ingen data.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering

Nye metoder: Gilteritinib (Xospata) Behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon. ID2019_095. Beslutning 26.04.2021.

?! Metodevurdering legemiddel (Statens legemiddelverk)
?! Metodevurdering test (Folkehelseinstituttet)

Kilder

Gilteritinib SPC

Xospata Astellas Pharma Europe B.V. - Leiden
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Gilteritinib: 40 mg	84 stk	C	h	224 644,20

L2.2.1.33. Ribosiklib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Selektiv hemmer av syklinavhengig kinase (CDK) 4 og CDK 6. Blokkerer cellenes progresjon fra G1 og inn i S-fase av cellesyklus.. I kombinasjon med aromatasehemmer øker tumorveksthemmingen.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmax 1-4 timer. *Proteinbinding:* Ca. 70%. *Fordeling:* In vivo blod-til-plasma-ratio 1,04. Tilsynelatende Vdss/F 1090 liter. Halveringstid: Steady state oppnås etter 8 dager. Geometrisk gjennomsnittlig effektiv t1/2 i plasma er 32 timer (63% CV), og geometrisk gjennomsnittlig tilsynelatende Cl/F er 25,5 liter/time (66% CV) ved steady-state. *Metabolisme*: Hovedsakelig av CYP3A4. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces (69,1%) og noe via nyrene (22,6%). Uendret substans utgjør 17,3% og 12,1% av dosen i hhv. feces og urin.

Indikasjoner
I kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som innledende endokrinbasert terapi.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose: 600 mg 1 gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Ribosiklib bør brukes sammen med letrozol 2,5 mg eller annen aromatasehemmer som tas peroralt 1 gang daglig gjennom hele 28-dagers syklusen. For ytterligere informasjon, se SPC.

Administrering: Tas peroralt til samme tid hver dag, helst om morgenen. Delte, sprukne eller på annen måte skadede tabletter skal ikke inntas. Tas med eller uten mat. Unngå granateple, grapefrukt og johannesurt (prikkperikum). Skal svelges hele. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses eller deles.

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfopeni. Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, stomatitt, magesmerter. Hud: Alopesi, utslett, pruritus. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter. Nevrologiske: Hodepine, insomni. Stoffskifte/ernæring: Redusert matlyst. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Fatigue, perifert ødem, asteni, pyreksi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni, febril nøytropeni. Gastrointestinale: Dysgeusi, dyspepsi. Hjerte/kar: Synkope. Hud: Erytem. Lever/galle: Hepatotoksisitet. Luftveier: Epistakse. Stoffskifte/ernæring: Hypokalsemi, hypokalemi, hypofosfatemi. Undersøkelser: Økt kreatinin i blodet, vekttap, QT-forlengelse. Øye: Økt lakrimasjon, tørre øyne.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
CYP3A4-hemmere: Ribosiklib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere kan gi økt ribosiklibkonsentrasjon i plasma, og skal unngås. Dersom samtidig administrering av sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, bør ribosiklibdosen reduseres til 400 mg 1 gang daglig. Er ribosiklibdosen allerede redusert til 400 mg bør dosen reduseres ytterligere til 200 mg 1 gang daglig. Er ribosiklibdosen allerede redusert til 200 mg bør behandlingen med ribosiklib avbrytes. Unngå granateple, granateplejuice, grapefrukt og grapefruktjuice, da disse er kjente CYP3A4-hemmere. *CYP3A-induktorer:* Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer bør unngås, da de kan redusee ribosiklibkonsentrasjon i plasma. CYP3A4-substrater: Ribosiklib er en moderat til sterk CYP3A4-hemmer og kan interagere med legemidler som metaboliseres via CYP3A4, som så kan gi økte serumkonsentrasjoner av samtidig administrert legemiddel. Dosereduksjon for sensitive CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu kan være nødvendig. *Legemidler som kan gi QT-forlengelse:* Samtidig administrering av legemidler med kjent potensiale for å gi QT-forlengelse bør unngås.

Forsiktighetsregler
Graviditet bør utelukkes før behandlingsoppstart. Kritisk visceral sykdom: Sikkerhet og effekter ikke undersøkt. QT-forlengelse: EKG skal tas før og under behandling, se Dosering. Behandling skal kun initieres ved QTCF <450 millisekunder. Adekvat overvåkning av serumelektrolytter (inkl. kalium, kalsium, fosfor og magnesium) skal foretas før oppstart, i begynnelsen av de første 6 syklusene og deretter iht. klinisk indikasjon. Avvik bør korrigeres før oppstart. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTC-forlengelse. Dette omfatter pasienter med langt QT-syndrom, med ukontrollert eller signifikant hjertesykdom (inkl. nylig myokardinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina og bradyarytmi), og pasienter med elektrolyttforstyrrelser. Samtidig bruk av legemidler som gir QTC-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås, se Interaksjoner. QT-forlengelse under behandlingen kan føre til behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering, som beskrevet under Dosering. Bilkjøring og bruk av maskiner: Kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør rådes til å utvise forsiktighet ved fatigue.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Det er sett misdannelser hos dyr. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene, peanøtter eller soya.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Ribosiklib (Kisqali): Til behandling av metastatisk brystkreft

Kilder
Ribosiklib Ribosiklib

Kisqali 2care4 ApS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ribosiklib: 200 mg	21 stk	C	h	17 685,50
Tablett	Ribosiklib: 200 mg	42 stk	C	h	35 336,10
Tablett	Ribosiklib: 200 mg	63 stk	C	h	52 986,60

Kisqali Novartis Europharm Limited (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Ribosiklib: 200 mg	42 stk	C	h	35 336,10
Tablett	Ribosiklib: 200 mg	63 stk	C	h	52 986,60
Tablett	Ribosiklib: 200 mg	21 stk	C	h	17 685,50

L2.2.1.34. Tivozanib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Potent tyrosinkinaseinhibitor som selektivt blokkerer vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) reseptor (VEGFR) 1, VEGFR 2 og VEGFR 3. VEGF spiller en sentral rolle i angiogenese og kan påvirke den vaskulære permeabiliteten i svulstvev. Tivozanib utøver antitumoreffekt ved å hemme ulike VEGF-induserte responser intracellulært og derigjennom proliferasjon av endotelceller. Tivozanib blokkerer også aktiviteten til c-kit, men er en mindre potent hemmer av denne tyrosinkinasen sammenlignet med VEGFR 1, 2 og 3.

For kliniske effekt, se SPC side 12.

Farmakokinetikk
Se SPC pkt 5.2 side 14.

Indikasjoner
Indisert hos voksne pasienter som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) og hos voksne pasienter som ikke tidligere har mottatt behandling rettet mot VEGFR eller mTOR signaleringsveiene ved sykdomsprogresjon etter en tidligere cytokinbehandling for avansert RCC.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Anbefalt dose tivozanib er 1340 mikrogram én gang daglig i 21 dager, etterfulgt av en 7 dagers medkamentfri periode som til sammen utgjør en full behandlingssyklus på 4 uker. Dette behandlingsskjemaet bør fortsettes frem til sykdomsprogresjon, eller til uakseptable bivirkninger opptrer. Det må ikke tas mer enn én dose Fotivda én gang daglig.

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nedsatt matlyst, hodepine, hypertensjon, dyspnoe, dysfoni, hoste, magesmerter, kvalme, diare, stomatitt, palmo-plantart erytrodysestesisyndrom / hånd-fot syndrom (PPE/HFS), ryggmserter, generelle smerter, asteni, fatigue og vektreduksjon.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
Plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (Hypericum perforatum) er kontraindisert.

Sterke CYP3A4-induktorer og CYP3A4-hemmere, Legemidler med BCRP-begrenset intestinal absorpsjon (rosuvastatin), antikonsepsjon. Se SPC.

Forsiktighetsregler
Hypertensjon, arterielle tromboemboliske hendelser, venøse tromboemboliske hendelser, hjertesvikt, blødninger, proteinuri, levertoksisitet, posterior revisibelt encefalopati-syndrom, hånd-fot syndrom, forlenget QT-intervall, gastrointestinal perforasjon/fistler, sårtilehlingskomplikasjoner, hypotyreoidisme, eldre og allergiske reaksjoner.

For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent hos dyr. Virkningsmekanismen tilsier også at bruk hos gravide bør unngås.

Amming: Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen.

Fertilitet Dyrestudier indikerer at mannlig og kvinnelig fertilitet kan påvirkes av behandling med tivozanib (se pkt. 5.3). 4.7 Påvirkning av evn

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.4 i SPC. Samtidig administrasjon av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (Hypericum perforatum) (se pkt. 4.5 i SPC).

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Tivozanib (Fotivda) Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom: Beslutning i Bestillerforum RHF (25.09.2017) Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tivozanib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Presisering av Beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder (06.06.2019) I de norske nasjonale retningslinjene for behandling av pasienter med nyrecellekreft er sunitinib og pazopanib angitt som førstelinjebehandling. Metodevurderingen på tivozanib (Fotivda) vurderte om legemiddelet hadde sammenlignbar effekt og sikkerhet som annen relevant førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Med foreliggende evidensgrunnlag anses ikke tivozanib

(Fotivda) å være likeverdig med sunitinib og pazopanib i førstelinjebehandling. Tivozanib (Fotivda) kan eventuelt anvendes som et alternativ i første linje for noen pasienter som etter individuell medisinsk vurdering ikke kan bruke sunitinib eller pazopanib. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (29.04.2019) 1. Tivozanib (Fotivda) kan innføres til behandling av avansert nyrecellekarsinom til pasienter som ikke har effekt av eller ikke tolererer etablert førstelinjebehandling. 2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. 3. Behandlingen kan innføres fra 1. juni 2019, da det er denne datoen ny pris gjelder fra.

Kilder
Tivozanib SPC

Fotivda EUSA Pharma B.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Tivozanib: 890 mikrog	21 stk	C	h	39 542,10
Kapsel	Tivozanib: 1340 mikrog	21 stk	C	h	39 542,10

L2.2.1.35. Enkorafenib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 07.07.2021

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Potent og svært selektiv ATP-kompetitiv lavmolekylær RAF-kinasehemmer. IC50 av enkorafenib mot BRAF V600E, BRAF og CRAF-enzymer er hhv. 0,35, 0,47 og 0,30 nM. Dissosiasjons t1/2 for enkorafenib er >30 timer, noe som gir forlenget pERK-hemming. Enkorafenib undertrykker RAF/MEK/ERK-kaskaden i tumorceller som uttrykker flere mutasjonspositive former av BRAF-kinaser (V600E, D og K). Enkorafenib hemmer spesielt cellevekst i BRAF V600E, D og K-mutasjonspositivt malignt melanom. Enkorafenib hemmer ikke RAF/MEK/ERK-signalering i celler som uttrykker BRAF villtype. Det er vist at kombinasjonen av enkorafenib og binimetinib (MEK-inhibitor) forsinker utvikling av resistens mot BRAF V600-rettet behandling.

For kliniske effekt, se SPC side 17.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmax: 1,5-2 timer. Etter 1 enkeltdose på 100 mg til friske ble minst 86% av enkorafenibdosen absorbert. *Proteinbinding*: 86,1% in vitro. *Fordeling*: Etter en enkeltdose på 100 mg til friske er gjennomsnittlig blod-til-plasma-konsentrasjonsratio 0,58 og gjennomsnittlig Vz/F 226 liter. *Halveringstid*: Median T1/2: 6,32 timer (3,74-8,09 timer). *Metabolisme*: Metabolisme er primær eliminasjonsvei (ca. 88%), hovedsakelig ved N-dealkylasjon. Andre viktige metabolske veier er hydroksylering, karbamathydrolyse, indirekte glukuronidering og dannelse av glukosekonjugater. *Utskillelse*: Etter en enkeltdose på 100 mg til friske ble 47,2% gjenfunnet i feces og urin (1,8% uomdannet i urin). Gjennomsnittlig CL/F var 27,9 liter/time.

Indikasjoner
Melanom: I kombinasjon med binimetinib til behandling av voksne med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon. Kolorektal kreft (CRC): I kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne med metastaserende kolorektal kreft (CRC) med BRAF V600E-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne inkl. eldre: 450 mg (6 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig i kombinasjon med binimetib, eller 300 mg 1 gang daglig som monoterapi. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger
Bivirkningsprofilen for enkorafenib er noe forskjellig om det er gitt som 300 mg monoterapi eller 450 mg i kombinasjon med binimetinib. Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XE46.

Enkorafenib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere bør unngås (pga. økt enkorafenibeksponering og potensiell økt toksisitet). Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, bør pasienten overvåkes nøye. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere. Samtidig bruk av en CYP3A4-induktor er ikke studert, men reduksjon av enkorafenibeksponering (og svekket effekt) er sannsynlig. Alternative legemidler med ingen eller minimal CYP3A-induksjon bør vurderes. Enkorafenib er både en hemmer og en induktor av CYP3A4. Samtidig bruk av CYP3A4-substrater kan gi økt toksisitet eller tap av effekt av disse legemidlene. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av CYP3A4-substrater. Enkorafenib er en UGT1A1-hemmer. Samtidig bruk av UGT1A1-substrater (f.eks. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) kan gi økt eksponering for disse, og forsiktighet bør utvises. Enkorafenib kan virke hemmende på en rekke transportører. Substrater for OAT1, OAT3, OCT2 (f.eks. furosemid, penicillin), substrater for OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (f.eks atorvastatin, bosentan), substrater for BCRP (f.eks. metotreksat, rosuvastatin) eller substrater for P-gp (f.eks. posakonazol) kan få økt eksponering, og bør derfor gis med forsiktighet.

Forsiktighetsregler
For utfyllende informasjon, se pkt 4.4 side 6 - 8 i SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Ingen humane data. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i minst 1 måned etter avsluttet behandling. Enkorafenib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Kvinnelige pasienter som bruker hormonell prevensjon anbefales derfor å bruke tilleggsprevensjon (barrieremetode, f.eks. kondom) under og i minst 1 måned etter avsluttet behandling. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom enkorafenib blir brukt under svangerskap, eller dersom pasienten blir gravid, skal hun informeres om potensiell fare for fosteret.

Amming: Ukjent om enkorafenib/metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Fertilitet: Ingen humane data. Basert på funn fra dyrestudier kan enkorafenib ha innvirkning på fertilitet hos menn. Ettersom klinisk relevans er ukjent, bør mannlige pasienter informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese..

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor virkestoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon. Beslutningsforum for nye metoder (23.09.2019). Se utfyllende informasjon: Beslutningsforum for nye metoder, dato 23.09.2019.

Kilder
Enkorafenib Enkorafenib

Braftovi Pierre Fabre Medicament
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Enkorafenib: 50 mg	28 stk	C	h	9 078,80
Kapsel	Enkorafenib: 75 mg	42 stk	C	h	17 043,30

L2.2.1.36. Abemaciklib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Potent og selektiv hemmer av syklinavhengig kinase (CDK) 4 og 6. Mest aktiv mot syklin D1/CDK4. Hindrer fosforylering av retinoblastomprotein og topoisomerase II alfa og derigjennom blokkeres cellesyklusprogresjon fra G1- til S-fasen.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmax 8 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet ca. 45 %. *Proteinbinding*: Gjennomsnittlig ca. 96-98%. Konsentrasjonen av abemaciklib og dets aktive metabolitter i cerebrospinalvæske er sammenlignbar med ubundet plasmakonsentrasjon. *Fordeling*: Geometrisk gjennomsnittlig systemisk Vd er ca. 750 liter (69% CV), noe som indikerer vevsdistribusjon. *Halveringstid*: Gjennomsnittlig t1/2 24,8 timer. Stabil plasmakonsentrasjon (steady state) nås innen 5 dager etter gjentatt dosering 2 ganger daglig. Metabolisme: Primært via CYP3A4. *Utskillelse*: 81% via feces (hovedsakelig som metabolitter), 3,4% via urin.

Indikasjoner
Behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne inkl. eldre: Anbefalt dose 150 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling. Se preparatomtalen til legemidlet som brukes til endokrin behandling for anbefalt dosering. Bør tas kontinuerlig så lenge det sees klinisk nytte eller inntil uakseptabel toksisitet inntreffer.

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Anemi, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni. Endokrine: Nedsatt appetitt. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Hud: Alopesi, pruritus, utslett. Infeksiøse: Infeksjoner. Nevrologiske: Dysgeusi, svimmelhet. Undersøkelser: Økt ALAT, økt ASAT. Øvrige: Fatigue, feber.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Lymfopeni. Hjerte/kar: Venøs tromboembolisme. Hud: Tørr hud. Muskel-skjelettsystemet: Muskelsvakhet. Øye: Økt tåredannelse. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Febril nøytropeni.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XE50

CYP3A4-hemmere: Se Dosering og SPC for detaljer. Abemaciklib metaboliseres primært av CYP3A4. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av abemaciklib og dets aktive metabolitter. CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer bør unngås pga. risiko for nedsatt effekt av abemaciklib. Klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon er ikke sett ved samtidig bruk av anastrozol, fulvestrant, eksemestan, letrozol eller tamoksifen.

Forsiktighetsregler
Nøytropeni: Pasienten må bes om å rapportere ethvert tilfelle av feber til helsepersonell. Infeksiøse/parasittære sykdommer: Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på infeksjon, og hensiktsmessig medisinsk behandling gis. *Venøs tromboembolisme*: Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på dyp venetrombose og lungeembolisme. *Økte aminotransferaser*: Dosejustering kan være nødvendig. *Diaré*: Diaré kan være forbundet med dehydrering. Behandling med antidiarroika, som loperamid, bør startes ved første tegn på løs avføring, væskeinntaket økes og helsepersonell informeres. *CYP3A4-induktorer*: Se Dosering og SPC for detaljer. *Visceral krise*: Effekt og sikkerhet ved visceral krise er ikke fastslått. *Laktose*: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Natrium*: Inneholder <1 mmol

natrium (23 mg) pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. *Bilkjøring og bruk av maskiner*: Har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør rådes til å utvise forsiktighet ved fatigue eller svimmelhet.

For utfyllende informasjon, se SPC .

Graviditet, amming

Graviditet: Fosterskadelig i dyrestudier. Ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon under og i minst 3 uker etter avsluttet behandling.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør unngås under behandling.

Fertilitet: Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier viste ingen effekt på reproduksjonsorganer hos hunndyr, men cytotoksisk effekt på reproduksjonssystemet hos hanndyr indikerer svekket mannlig fertilitet.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (23.09.2019): Abemaciklib (Verzenios) i kombinasjon med aromatasehemmer kan innføres til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. november 2019.

Kilder

Abemaciklib Abemaciklib

Verzenios Eli Lilly Nederland B.V. (1)

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Abemasiklib: 50 mg	28 stk	C	h	21 267,60
Tablett	Abemasiklib: 100 mg	56 stk	C	h	42 498,90
Tablett	Abemasiklib: 100 mg	28 stk	C	h	21 267,60
Tablett	Abemasiklib: 150 mg	56 stk	C	h	42 498,90
Tablett	Abemasiklib: 150 mg	28 stk	C	h	21 267,60

L2.2.1.37. Brigatinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper

Virkningsmekanisme: Tyrosinkinasehemmer rettet mot ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) og insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R). Hemmer autofosforylering av ALK og ALK-mediert fosforylering av det nedstrøms signalproteinet STAT3.

Farmakokinetikk

Absorpsjon: Median Tmax 1-4 timer etter 1 enkeltdose. Cmax er 552 og 1452 ng/ml for hhv. 90 mg og 180 mg dose. *Proteinbinding*: 91%, median *T1/2* 24 timer. *Metabolisme*: Primært via CYP2C8 og CYP3A4. *Utskillelse*: Primært via feces (65%) og urin (25%).

Indikasjoner

Voksne: Monoterapi til behandling av anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

Dosering og administrasjon

Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne: Anbefalt startdose er 90 mg 1 gang daglig de første 7 dagene, deretter 180 mg 1 gang daglig. Dosejustering sfa. glemt dose eller bivirkninger, samt spesielle pasientgrupper, se SPC.

Bivirkninger

Svært vanlige (≥1/10): *Blod/lymfe*: Anemi, redusert antall leukocytter, redusert lymfocyttall, redusert nøytrofiltall, redusert platetall, økt APTT. *Gastrointestinale*: Amylasestigning, diaré, forstoppelse, kvalme, lipaseøkning, magesmerter, munntørrhet, oppkast, stomatitt. *Generelle*: Fatigue, feber, ødem. *Hud*: Pruritus, utslett. *Infeksiøse*: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjoner. *Kar*: Hypertensjon. *Lever/galle*: Økte transaminaser og ALP. *Luftveier*: Dyspnoe, hoste. *Muskel- skjelettsystemet*: Artralgi, brystveggsmerter (pleurisi), myalgi, økt CK. *Nevrologiske*: Hodepine, perifer nevropati, svimmelhet. *Nyre/urinveier*: Økt kreatinin. *Psykiske*: Insomni. *Stoffskifte/ernæring*: Hyperglykemi, hyperinsulinisme, hyperkalsemi, hypofosfatemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hyponatremi, nedsatt appetitt. *Øye*: Synsforstyrrelser.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering

Se G12

Interaksjoner

For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XE43.

Samtidig bruk med sterke CYP3A-hemmere bør unngås. Dersom samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ikke kan unngås, skal brigatinib-dosen reduseres fra 180 mg til 90 mg, eller fra 90 mg til 60 mg. Etter seponering av en sterk CYP3A-hemmer, skal brigatinib gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den sterke CYP3A-hemmeren. Samtidig bruk av brigatinib med sterke og moderate CYP3A-induktorer bør unngås (se SPC pkt. 4.5).

Forsiktighetsregler

For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming

Kvinner bør unngå å bli gravide under behandling, og menn under behandling bør unngå å gjøre kvinner gravide. Fertile kvinner bør bruke effektiv ikke-hormonell prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose. Menn bør bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose.

Graviditet: Kan gi føtal skade ved bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Ingen data på bruk hos gravide. Skal ikke brukes under graviditet hvis ikke kvinnens kliniske tilstand nødvendiggjør behandling. Ved bruk under graviditet eller dersom kvinnen blir gravid under behandling, skal pasienten gjøres kjent med potensiell fare for fosteret.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent, men kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling.

Fertilitet: Ingen humane data. Kan redusere fertilitet hos hanndyr. Klinisk relevans hos mennesker er ukjent.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor innholdsstoffene.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering

Beslutningsforum for nye metoder (21.10.2019):

1) Brigatinib (Alunbrig) kan innføres til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.
2) Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3) Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. desember 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Kilder

Brigatinib Brigatinib

Alunbrig Takeda Pharma A/S (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Brigatinib: 30 mg	28 stk	C	h	16 152,50
Tablett	Brigatinib: 90 mg Brigatinib: 180 mg	7 stk 21 stk	C	h	62 147,10
Tablett	Brigatinib: 90 mg	28 stk	C	h	46 639,30
Tablett	Brigatinib: 180 mg	28 stk	C	h	62 147,10

L2.2.1.38. Binimetinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Reversibel hemmer av aktiveringen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 og 2 (MEK1 og MEK2). Virker ikke-kompetitiv mht. ATP. IC50 av binimetinib mot MEK1 og MEK2 er 12-46 nM i cellefrie systemer. MEK-proteiner er oppstrøms regulatorer i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK), som fremmer cellevekst. Ved malignt melanom og andre krefttyper blir denne mekanismen ofte aktivert av muterte former av BRAF som aktiverer MEK. Binimetinib hemmer aktiveringen av MEK fra RAF, og hemmer dermed MEK-kinaseaktiviteten. Binimetinib hemmer proliferasjon i BRAF V600-mutasjonspositive cellelinjer fra malignt melanom og har vist anti-tumoreffekt i dyremodeller for BRAF V600-mutasjonspositiv malignt melanom.

Kombinasjon med enkorafenib: Både binimetinib og enkorafenib hemmer MAPK-signalveien, noe som gir høyere anti-tumoraktivitet. Kombinasjonen forsinker også utvikling av resistens i BRAF V600E-mutasjonspositive, humane melanomxenograft-modeller.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Gjennomsnittlig Tmax: 1,5 timer. Etter en enkeltdose på 45 mg til friske ble minst 50% av binimetinibdosen absorbert. *Proteinbinding*: 97,2% in vitro. *Fordeling*: Vz/F: 374 liter. *Halveringstid*: Median t1/2 er 8,66 timer (8,1-13,6 timer). *Metabolisme*: Levermetabolisme, hovedsakelig via glukuronidering, er viktigste eliminasjonsvei. *Utskillelse*: Etter en enkeltdose på 45 mg til friske ble gjennomsnittlig 62,3% eliminert via feces, og 31,4% via urinen (6,5% uendret).

Indikasjoner
I kombinasjon med enkorafenib til behandling av voksne med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne inkl. eldre: Anbefalt dose er 45 mg (3 tabletter) 2 ganger daglig med 12 timers mellomrom (total daglig dose på 90 mg). Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår, se SPC.

Bivirkninger
Bivirkninger er sett i kombinasjon med enkorafenib. *Svært vanlige (≥1/10)*: Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse. Hjerte/kar: Blødninger, hypertensjon. Hud: Hyperkeratose, utslett, tørr hud, pruritus, alopesi. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelsykdommer/myalgi, ryggsmerter, smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Perifer nevropati, svimmelhet, hodepine. Undersøkelser: Økt CK, forhøyede transaminaser, økt γGT. Øye: Svekket syn, RPED. Øvrige: Pyreksi, perifert ødem, fatigue.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XE41.

Andre legemidlers effekt på binimetinib: Metaboliseres primært ved UGT1A1-mediert glukuronidering. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mediert via UGT1A1 er lite sannsynlig, men siden dette ikke er studert, bør UGT1A1-induktorer (som rifampicin og fenobarbital) og -hemmere (som indinavir, atazanavir, sorafenib) brukes med forsiktighet. Binimetinibs effekt på andre legemidler: Binimetinib er en svak OAT3-hemmer, og forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av sensitive substrater (som pravastatin eller ciprofloksacin).

Forsiktighetsregler
For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming
Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i minst 1 måned etter avsluttet behandling.

Graviditet: Ingen humane data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Binimetinib er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Ved bruk under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid, skal hun informeres om potensiell fare for fosteret.

Amming: Ukjent om binimetinib eller metabolitten utskilles i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Fertilitet: Ingen humane data.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering

?! Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon. Beslutningsforum for nye metoder (23.09.2019).

?! Binimetinib (Mektovi) Behandling av pasienter med inoperabelt metastatisk melanom med NRAS mutasjon. Beslutning foreligger ikke, heller ikke metodevurdering. SLV venter på dokumentasjon fra produsent.

?! Encorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbitux) til behandling av metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon i 2.linje eller senere. Metodevarsel LM nr 1312019, sist oppdatert 13.12.2019

Kilder
Binimetinib Binimetinib

Mektovi Pierre Fabre Medicament (2)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Binimetinib: 15 mg	84 stk	C	h	31 961,20

L2.2.1.39. Lorlatinib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 22.08.2022

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Selektiv, adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hemmer av ALK- og c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinase.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmaks 1,2 timer etter enkeltdose 100 mg, og 2 timer ved flere doser à 100 mg 1 gang daglig. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 81%. Inntak sammen med et fettrikt og kaloririkt måltid ga 5% høyere opptak sammenlignet med fastende forhold. Se SPC for ytterligere informasjon. *Proteinbinding*: 66%. *Halveringstid*: 23,6 timer etter enkeltdose 100 mg. *Metabolisme*: Primært ved oksidering og glukuronidering via CYP3A4 og UGT1A4, med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 og UGT1A3. *Utskillelse*: Primært

via urin (47,7%) og feces (40,9%). Uendret lorlatinib var hovedbestanddelen i humant plasma og avføring, hhv. 44% og 9,1% av total gjenfinning. <1% av uendret lorlatinib ble påvist i urin.

Indikasjoner
Monoterapi til behandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en ALK-hemmer.

Monoterapi til behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller krizotinib og minst 1 annen ALK-TKI.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne: Anbefalt dose er 100 mg 1 gang daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte, uten at uakseptabel toksisitet oppstår. Se SPC.

Bivirkninger
Svært vanlige: Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Diaré, forstoppelse, kvalme. Generelle: Fatigue, ødem. Hud: Utslett. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Hodepine, kognitive effekter, perifer nevropati. Psykiske: Stemningseffekter. Stoffskifte/ernæring: Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi. Undersøkelser: Vektøkning, økt amylase, økt lipase. Øye: Synsforstyrrelse.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se SPC og L01XE44

Forsiktighetsregler
For utfyllende informasjon, se SPC..

Graviditet, amming
Graviditet: Dyrestudier har vist embryoføtal toksisitet. Ingen data på bruk hos gravide. Kan forårsake fosterskader. Ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling. En svært sikker ikke-hormonell prevensjonsmetode er påkrevd for kvinnelige pasienter, siden lorlatinib kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive. Dersom hormonell prevensjonsmetode ikke kan unngås, må det i tillegg brukes kondom. Sikker prevensjon må brukes i ≥35 dager etter avsluttet behandling. Under behandling og i ≥14 uker etter siste dose skal mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere bruke sikker prevensjon, inkl. kondom. Mannlige pasienter med gravide partnere skal bruke kondom.

Amming: Ukjent om lorlatinib og dets metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes under amming. Amming skal opphøre under behandling og i 7 dager etter siste dose.

Fertilitet: Mannlig fertilitet kan reduseres under behandling. Ukjent om kvinnelig fertilitet påvirkes. Menn bør rådes om effektive fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-/CYP3A5-induktorer.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering

?! Indikasjon I 14.12.2020: ID2018_092
?! Indikasjon II 23.05.2022: ID2021_066

Kilder
Lorlatinib Lorlatinib

Lorviqua Pfizer Ltd, Kent
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Lorlatinib: 25 mg	120 stk	C	h	93 536,20
Tablett	Lorlatinib: 25 mg	90 stk	C	h	70 161,30
Tablett	Lorlatinib: 100 mg	30 stk	C	h	70 161,30

L2.2.1.40. Dakomitinib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Epidermal vekstfaktorreseptor (HER) (EGFR/HER1, HER2 og HER4)-hemmer med aktivitet mot mutert EGFR med delesjoner i ekson 19 eller L858R-substitusjon i ekson 21. Bindes selektivt og irreversibelt til målene i HER-familien og gir langvarig hemming.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Biotilgjengelighet ca. 80%. Tmaks: 5-6 timer. Steady state nås innen 14 dager med 45 mg daglig. *Proteinbinding*: 2% ubundet fraksjon. *Fordeling*: Gjennomsnittlig Vdss: 27 liter/kg etter i.v. administrering. *Halveringstid*: 54-80 timer. Clearance ca. 20 liter/time (individuell variasjon ca. 32%). *Metabolisme*: Primært oksidasjon og glutationkonjugering. CYP2D6 er viktigst i dannelsen av hovedmetabolitten O-desmetyldakomitinib. *Utskillelse*: Via feces (79%) og urin (3%).

Indikasjoner
Som monoterapi for førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktor (EGFR)-aktiverende mutasjoner.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne: 45 mg 1 gang daglig, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Se SPC.

Bivirkninger
Svært vanlige: Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, stomatitt (omfatter aftøs stomatitt, keilitt, munntørrhet, mukositt, sår i munnen, munnsmerter, smerter). Generelle: Asteni, fatigue. Hud: Alopesi, hudfissurer, hudtørrhet (omfatter også xerose), neglesykdom (omfatter inngrodd negl, blødning i neglesengen, inflammasjon i neglesengen, misfarging av negl, negleinfeksjon, onykoklase, onykolyse, onykomadese, neglerotbetennelse), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, pruritus (omfatter også kløende utslett), utslett (omfatter akne, akneiform dermatitt, erytem, erythema multiforme, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett). Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi (omfatter også redusert blodkalium), nedsatt appetitt. Undersøkelser: Transaminasestigning (omfatter også økt ALAT, økt ASAT), vekttap. Øye: Konjunktivitt (omfatter også blefaritt, tørre øyne, ikke-infeksiøs konjunktivitt)

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se SPC og L01XE47

Forsiktighetsregler
For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Graviditet: Data mangler. Dyrestudier har vist begrenset reproduksjonstoksisk effekt. Skal ikke brukes under graviditet. Gravide eller kvinner som blir gravide under behandling, må informeres om potensiell risiko for fosteret. Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling, og bør bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 17 dager etter avsluttet behandling.

Amming: Ukjent om dakomitinib/metabolitter utskilles i morsmelk. Pga. potensialet for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, skal mødre frarådes å amme under behandling.

Fertilitet: Data mangler. Det er sett reversibel atrofi i epitelvevet i livmorhals og vagina hos rotter.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Dakomitinib (Vizimpro) kan innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Beslutningsforum for nye metoder 18.11.2019.

Kilder
Dakomitinib Dakomitinib

Vizimpro Pfizer Europe MA EEIG
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Dakomitinib: 15 mg	30 stk	C	h	33 842,90
Tablett	Dakomitinib: 30 mg	30 stk	C	h	33 842,90
Tablett	Dakomitinib: 45 mg	30 stk	C	h	33 842,90

L2.2.1.41. Entrektinib

Publisert: 14.03.2022

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Entrektinib er en hemmer av tropomyosin-reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC, proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS (ROS1) og anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC50-verdier 0,1-2 nM. Den aktive hovedmetabolitten til entrektinib, M5, viste tilsvarende *in vitro*-potens og aktivitet mot TRK, ROS1 og ALK. Fusjonsproteiner som inkluderer TRK, ROS1 eller ALK kinasedomener fremmer tumorigent potensiale ved hyperaktivering av nedstrøms signalveier, og fører til uhemmet celleproliferasjon. Entrektinib hemmer kreftcellelinjer fra flere tumortyper med *NTRK*-, *ROS1*- og *ALK*-fusjonsgener, inkl. subkutane og intrakranielle tumorer. Tidligere behandlinger med andre legemidler som hemmer de samme kinasene kan gi resistens mot entrektinib.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmaks ca. 4-6 timer. *Proteinbinding*: >99%. *Fordeling*: Omfattende distribusjon. *Halveringstid*: Eliminasjons t1/2 for entrektinib og M5 er hhv. 20 og 40 timer. Steady state nås i løpet av 5 dager ved dosering 600 mg 1 gang daglig. *Metabolisme*: Primært via CYP3A4 (ca. 76%). Mindre bidrag fra flere andre CYPer og UGT1A4 estimeres til <25% totalt. *Utskillelse*: Ca. 83% i feces (36% uforandret, 22% som M5), minimal utskillelse i urin, 3%.

Indikasjoner
Monoterapi til behandling av voksne og barn ≥12 år som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genfusjon, og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet og som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer. Monoterapi til behandling av voksne med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Voksne: 600 mg 1 gang daglig. Barn ≥12 år: Anbefalt dose er 300 mg/m2 kroppsoverflate (BSA) 1 gang daglig.

Bivirkninger
Blod/lymfe Svært vanlige: Anemi, nøytropeni. *Gastrointestinale* Svært vanlige: Abdominalsmerter, diaré, dysfagi, forstoppelse, kvalme, oppkast. *Generelle* Svært vanlige: Fatigue, feber, smerte, ødem. *Hjerte* Vanlige: Forlenget QTC-tid, stuvningssvikt. *Hud* Svært vanlige: Utslett Vanlige: Fotosensitivitetsreaksjon. *Kar* Svært vanlige: Hypotensjon. *Lever/galle* Svært vanlige: Økt ALAT, økt ASAT. *Luftveier* Svært vanlige: Dyspné, hoste, lungeinfeksjon. Vanlige: Pleuraeffusjon. *Muskel-skjelettsystemet* Svært vanlige: Artralgi, muskelsvakhet, myalgi. Vanlige: Fraktur. *Nevrologiske* Svært vanlige: Ataksi, dysestesi, dysgeusi, hodepine, kognitive lidelser, perifer sensorisk nevropati, svimmelhet, søvnforstyrrelser. Vanlige: Affektiv lidelse, synkope. *Nyre/urinveier* Svært vanlige: Urinretensjon, urinveisinfeksjon, økt S-kreatinin. *Stoffskifte/ernæring* Svært vanlige: Redusert appetitt, økt vekt. Vanlige: Dehydrering, hyperurikemi. Mindre vanlige: Tumorlysesyndrom. *Øye* Svært vanlige Tåkesyn.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se SPC og SLV interaksjonssøk.

Forsiktighetsregler
For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Ingen data for bruk hos gravide. Basert på dyrestudier og virkningsmekanismen kan entrektinib gi fosterskade. Ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Kvinnelige pasienter bør gjøres oppmerksomme på risiko for mulig skade på fosteret og oppfordres til å kontakte lege ved graviditet. Fertile kvinner bør gjennomføre en graviditetstest under medisinsk tilsyn før behandlingsoppstart. Fertile kvinner skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i opptil 5 uker etter siste dose. Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke svært sikre prevensjonsmidler under behandling og i 3 måneder etter siste dose. Orale prevensjonsmidler: Det er uvisst om entrektinib reduserer effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler. Ved bruk av systemiske hormonelle prevensjonsmidler anbefales bruk av barrieremetode i tillegg.

Amming: Det er ukjent om entrektinib eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, og amming skal opphøre.

Fertilitet: Ingen dyrestudier er utført.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Se Nye Metoder Entrektinib.

Kilder
Entrectinib SPC

Rozlytrek Roche Registration GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Entrektinib: 100 mg	30 stk	C	h	11 555,90
Kapsel, hard	Entrektinib: 200 mg	90 stk	C	h	69 154,-

L2.2.1.42. Fedratinib

Publisert: 12.09.2022

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Kinasehemmer med aktivitet mot villtype og mutasjonsaktivert Janus kinase 2 (JAK2) og FMSlignende tyrosinkinase 3 (FLT3). Selektiv JAK2hemmer med høyere hemmingsaktivitet overfor JAK2 enn for JAK1, JAK3 og TYK2. Reduserer JAK2mediert fosforylering av signaltransduser og aktivering av transkripsjons (STAT3/5)-proteiner, og hemmer malign celleproliferasjon in vitro og in vivo.

Farmakokinetikk
Fedratinib absorberesraskt og godt (63-77%) etter peroral administrasjon. Proteinbindingen er høy (95%, primært til ksyreglykoprotein). Metaboliseres i hovedsak av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2C19 og FMOer, og skilles ut hovedsakelig i feces (77%) og noe i urin (5%). Halveringstiden er 41 timer.

Indikasjoner
Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne med primær myelofibrose, post-polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytemi myelofibrose, som er Janus-kinase (JAK)-hemmer-naive, eller som er behandlet med ruksolitinib.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Anbefalt dose er 400 mg 1 gang daglig peroralt. Administrering sammen med et fettrikt måltid kan redusere forekomsten av kvalme.

Bivirkninger
Blod/lymfe: svært vanlige: Anemi, blødning, nøytropeni, trombocytopeni. *Gastrointestinale*: svært vanlige: Diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast. *Generelle*: svært vanlige: Fatigue/asteni. *Infeksiøse*: svært vanlig: Urinveisinfeksjon. *Kar*: svært vanlige: Hypertensjon. *Lever/galle*: svært vanlige: Økt ALAT, økt ASAT. *Muskel-skjelettsystemet*: svært vanlige: Muskelkramper, skjelettsmerter, smerter i ekstremitet. *Nevrologiske*: svært vanlige: Hodepine. Vanlige: Svimmelhet, Wernickes encefalopati. *Nyre/urinveier*: svært vanlige: Økt S-kreatinin. *Stoffskifte/ernæring*: svært vanlige: Økt amylase, økt lipase. Vanlig: Økt vekt.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se SPC og SLV interaksjonssøk.

Forsiktighetsregler
Vitamin B1-nivå må kontrolleres og eventuelt substitueres før oppstart behandling. Behandlingen kan føre til lave verdier av trombocytter og nøytrofile granulocytter. For utfyllende informasjon, se SPC.

Graviditet, amming
Se SPC for detaljer.

Graviditet: Ingen data for bruk hos gravide.

Amming: Utskillelse i morsmelk er ukjent.

Fertilitet: Ingen humane data.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Se Nye Metoder fedratinib.

Kilder
Fedratinib SPC

Inrebic Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Fedratinib: 100 mg	120 stk	C	h	61 926,10

L2.2.1.43. Tukatinib

Publisert: 14.12.2022

Egenskaper
Reversibel, potent og selektiv binding til det intracellulære HER2-domenet på tyrosinkinasen slik at fosforyleringen av HER2 og HER3 hemmes. Videre nedstrøms cellesignalisering og -proliferasjon (via PI3K og MAPK) blir da hemmet, og det induseres vevshenfall (apoptose) av HER2-tumorceller og hemmet vekst av HER2-drevne tumores.

Kombinasjon med trastuzumab Trastuzumab, som binder seg til det ekstracellulære (domene IV) og det juxtamembranøse domenet av HER2, gir synergisk antitumoraktivitet. Se Sirhan Z. Military Med Res 9, 39 (2022) doi.org/10.1186/s40779-022-00401-3.

Farmakokinetikk
Absorpsjon Tmaks ca. 2 timer. Proteinbinding 97%. Halveringstid ca. 8,5 timer, steady state nås etter ca. 4 dager. Metabolisme primært via CYP2C8. Utskillelse 86% i feces (hvorav 16% uendret), og 4% i urin.

Indikasjoner
I kombinasjon med trastuzumab og capecitabin til behandling av voksne med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Anbefalt dose er 300 mg (2 tabletter à 150 mg) 2 ganger daglig kontinuerlig i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin, se dosering oppgitt på side 3 i tabell 1 i SPC. Se også preparatomtalene for trastuzumab og capecitabin.

Se også SPC Dosring Tabell 2: Anbefalte dosereduksjoner for tukatinib ved bivirkninger og Tabell 3: Anbefalte modifikasjoner av tukatinibdosering ved bivirkninger.

Bivirkninger
Diaré, kvalme, oppkast, stomatitt, utslett, epistaksis, artralgier, redusert vekt, økt ALAT, økt ASAT, økt bilirubin (inkl. hyperbilirubinemi).

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12.

Interaksjoner
For SLV interaksjonssøk for L01EH03 (tukatinib).

Forsiktighetsregler
Lever: ALAT, ASAT og bilirubin kan øke, og skal overvåkes hver 3. uke eller som klinisk indisert. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkninger skal tukatinibbehandling avbrytes, dosereduseres eller seponeres permanent (se SPC Dosering Tabell 3).

Nyre: Økning i serumkreatinin (30% i gjennomsnitt) uten nedsatt nyrefunksjon kan oppstå pga. hemming av renal tubulær transport av kreatinin, uten å påvirke glomerulærfunksjonen. Alternative markører som ikke er basert på kreatinin, f.eks. BUN, cystatin C eller beregnet GFR, kan vurderes for å fastslå om nyrefunksjon er nedsatt.

Diaré: Diaré, inkl. alvorlige episoder som dehydrering, hypotensjon, akutt nyreskade og død, kan oppstå. Ved diaré skal legemidler mot diaré gis som klinisk indisert. Ved diaré av grad ≥3 skal behandling med tukatinib avbrytes, deretter skal dosen reduseres eller seponeres permanent (se SPC Dosering tabell 3). Diagnostiske tester skal utføres som klinisk indisert for å utelukke infeksiøse årsaker til diaré av grad 3 eller 4, eller diaré av enhver grad med kompliserende faktorer (dehydrering, feber, nøytropeni).

Hjelpestoffer: Inneholder 55,3 mg natrium i hver 300 mg dose, tilsv. 2,75% av WHOs anbefalte maks. daglige inntak for voksne.

Inneholder 60,6 mg *kalium* i hver 300 mg dose. Dette skal vurderes ved nedsatt nyrefunksjon eller ved kontrollert kaliumdiett. Se over.

Bilkjøring og bruk av maskiner: Ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner forventes.

Graviditet, amming
Se SPC for detaljer.

Graviditet: Ingen data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Skal ikke brukes under graviditet med mindre klinisk tilstand krever det. Gravide skal veiledes om potensiell risiko for foster/nyfødt barn. Fertile kvinner, og menn med partnere som kan bli gravide, skal rådes til å bruke sikker prevensjon til minst 1 uke etter siste dose. Hos fertile kvinner bør graviditetstesting utføres før behandlingsoppstart.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling og kan gjenopptas 1 uke etter behandling.

Fertilitet: Dyrestudier indikerer at fertilitet hos kvinner kan svekkes.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Se Nye Metoder tuksatinib.

Kilder
Tukatinib

Tukysa Seagen Netherlands B.V
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Tukatinib: 50 mg	88 stk	C	h	29 044,90
Tablett	Tukatinib: 150 mg	84 stk	C	h	83 500,80

L2.2.1.44. Zanubrutinib

Publisert: 03.01.2023
Sist endret: 04.01.2024

Egenskaper
Hemmer Brutons tyrosinkinase (BTK) og danner en kovalent binding med en cysteinrest i det BTK-aktive sete som fører til hemming av BTK-aktivitet. BTK er et signalmolekyl i signalveien til B-celleantigenreseptorer (BCR) og cytokinreseptorveier. I B-celler medfører BTK-signalering aktivering av signalveier nødvendig for bla. B-celleproliferasjon, -kjemotakse og -adhesjon.

Farmakokinetikk
Absorpsjon Tmaks ca. 2 timer. Halveringstid ca. 2-4 timer. Utskillelse 87% i feces (hvorav 38% uendret), og 8% i urin. Metaboliseres primært av CYP3A.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

?! Som monoterapi til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst 1 tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi.
?! Som monoterapi til behandling av voksne med marginalsonelymfom (MSL) som har fått minst 1 tidligere anti-CD20-basert behandling.
?! Som monoterapi til behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
?! I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med refraktær eller tilbakefallende follikulært lymfom (FL) som har mottatt minst 2 tidligere systemiske behandlinger.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Den anbefalte totale daglige dosen er 320 mg. Den daglige dosen kan tas én gang daglig (fire 80 mg kapsler) eller deles i to doser på 160 mg to ganger daglig (to 80 mg kapsler).

Dosejusteringer ved f.eks. bivirkninger, se SPC.

Bivirkninger
De hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 20 %) var nøytropeni (56,2 %), trombocytopeni (45,1 %), øvre luftveisinfeksjon (44,3 %), blødning/hematom (32,2 %), utslett (29,8 %), blåmerker (29,1 %), anemi (28,9 %), muskel- og skjelettsmerter (24,3 %), diaré (23,6 %), lungebetennelse (22,1 %) og hoste (21,7 %).

De vanligste grad 3 eller høyere bivirkningene (> 5%) var nøytropeni (28,0 %), lungebetennelse (11,6 %), trombocytopeni (11,4 %) og anemi (6,9 %).

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
Zanubrutinib metaboliseres primært ved CYP3A.

For SLV interaksjonssøk for L01EL03 (zanubrutinib).

Forsiktighetsregler
Blødninger, infeksjoner, cytopeni, andre primære maligniteteer, atrieflimmer og -flutter. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon. Se SPC.

Graviditet, amming
Se SPC for detaljer.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Se Nye Metoder zanubrutinib.

Kilder
Zanubrutinib SPC.

Brukinsa BeiGene Ireland Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Zanubrutinib: 80 mg	120 stk	C	h	62 835,40

L2.2.1.45. Pralsetinib

Publisert: 18.09.2023

Egenskaper
Potent proteinkinasehemmer selektivt rettet mot onkogene RET-fusjoner (KIF5B-RET og CCDC6-RET).

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmaks 2-4 timer, proteinbinding 97,1%, T1/2 13,4 timer etter enkeltdose med 400 mg, 17,9 timer etter flere doser med 400 mg. Steady state nås etter 3-5 dager.

Metabolisme: Primært via CYP3A4 og UGT1A4, i mindre grad via CYP2D6 og CYP1A2.

Utskillelse: 72,5% i feces (66% uendret) og 6,1% i urin (4,8% uendret).

Indikasjoner
Monoterapi til behandling av voksne med avansert RET («rearranged during transfection»)-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med RET-hemmer.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Dosejusteringer ved f.eks. bivirkninger, se SPC.

Bivirkninger
Svært vanlige er leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni, abdominalsmerter, diaré, forstoppelse, kvalme, munntørrhet, oppkast, fatigue (inkl. asteni), feber, ødem, utslett, pneumoni, urinveisinfeksjon, blødning, hypertensjon, hyperbilirubinemi, økt ALAT, økt ASAT, dyspné, hoste, pneumonitt (inkl. interstitiell lungesykdom), muskel-skjelettsmerter, økt CK, hodepine (inkl. spenningshodepine), smaksforstyrrelser (inkl. ageusi, dysgeusi), økt kreatinin, hyperfosfatemi, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, hypokalsemi, hyponatremi, økt ALP.

Merk: Risiko for tuberkulose, se brev "Kjære helsepersonell" og SLV 16.06.2023.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For SLV interaksjonssøk for pralsetinib.

Forsiktighetsregler
Se SPC for utdypende og ev tiltak mm.

Pneumonitt/ILD: Alvorlige, livstruende og fatale tilfeller er sett. Pasienten skal rådes til å kontakte helsepersonell umiddelbart ved nye/forverrede respiratoriske symptomer.

Hypertensjon: Er sett. Behandling skal ikke startes ved ukontrollert hypertensjon. Blodtrykksmåling anbefales etter 1 uke, deretter minst månedlig og som klinisk indisert.

Økte transaminaser: Alvorlige tilfeller er sett.

Blødninger: Alvorlige blødninger er sett, inkl. fatale.

Hjerterytme: QT-forlengelse: Er sett. Pasienten skal ha QTC-intervall ≤470 msek og serumelektrolytter innenfor normalområdet før behandlingsstart. EKG og serumelektrolytter skal overvåkes i slutten av 1. uke og 1. måned av behandlingen, deretter med jevne mellomrom som klinisk indisert, avhengig av andre risikofaktorer (f.eks. samtidig diaré, oppkast, kvalme eller samtidig bruk av andre legemidler). Skal brukes med forsiktighet ved hjertearytmier eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og ved bruk av sterke CYP3A4-hemmere eller legemidler assosiert med QT/QTC-forlengelse.

Elektrolytter: Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi skal korrigeres før og under behandling.

Tuberkulose: Hovedsakelig ekstrapulmonal er sett. Pasienter bør evalueres for aktiv og inaktiv tuberkulose før behandlingsstart. For pasienter med aktiv eller latent tuberkulose, skal standard antimykobakteriell behandling initieres før behandling med pralsetinib startes. Se Bivirkninger over.

Bilkjøring og bruk av maskiner: Liten påvirkning. Forsiktighet skal utvises siden pasienten kan oppleve fatigue.

Graviditet, amming
Se SPC for detaljer.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Se Nye Metoder pralsetinib.

Kilder
Pralsetinib SPC.

Gavreto Roche
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Pralsetinib: 100 mg	120 stk	C	h	–

Gavreto Roche Registration GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Pralsetinib: 100 mg	120 stk	C	h	105 726,20
Kapsel, hard	Pralsetinib: 100 mg	90 stk	C	h	79 303,70

L2.2.1.46. Akalabrutinib

Publisert: 30.11.2023

Egenskaper
Akalabrutinib er en selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleringen til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt (ACP-5862) danner en kovalent binding med cysteinenheten i BTKs aktive sete, noe som gir irreversibel inaktivering av BTK med minimalt med off-target interaksjoner. ACP-5862 er ca. 50% mindre potent enn akalabrutinib mht. BTK-hemming.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmaks for akalabrutinib 0,2-3 timer. Tmaks for ACP-5862: 0,5-4 timer. Absolutt biotilgjengelighet 25%. Proteinbinding 99,4% for akalabrutinib og 98,8% for ACP-5862.

Halveringstid: Terminal t1/2 for akalabrutinib: 1,4 timer. T1/2 for ACP-5862: Ca. 1,4 timer.

Metabolisme: Primært via CYP3A, og i mindre grad via glutationkonjugering og amidhydrolyse.

Utskillelse: 84% i feces, 12% i urin, <2% uendret.

Indikasjoner
?! Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
?! Som monoterapi til behandling av voksne med KLL som har fått minst 1 tidligere behandling.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Anbefalt dose er 100 mg 2 ganger daglig (tilsv. en total daglig dose på 200 mg). Se preparatomtalen for obinutuzumab for informasjon om anbefalt dosering ved kombinasjonsbehandling. Doseringsintervallet er ca. 12 timer. Behandling bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger
Svært vanlige er anemi, nøytropeni, trombocytopeni, abdominalsmerter, diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast,fatigue, utslett, nasofaryngitt, pneumoni, sinusitt, urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, blåmerker, blødning/hematom, hypertensjon, kontusjon, petekkier, artralgi, muskel-skjelettsmerter, hodepine, svimmelhet, ny primær malignitet, redusert absolutt nøytrofiltall, redusert hemoglobin, redusert trombocyttall.

Se SPC for utfyllende informasjon.

Overdosering
Se G12

Interaksjoner
For SLV interaksjonssøk for akalabrutinib.

Merk spesielt CYP3A-hemmere og induktorer.

Forsiktighetsregler
Se SPC for utdypende og ev tiltak mm.

Blødninger: Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med akalabrutinib.

Infeksjoner: Alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale eller fungale), inkl. fatale tilfeller, er sett hos pasienter med hematologiske maligniteter både ved monoterapi og i kombinasjon med obinutuzumab. Disse infeksjonene oppstod i hovedsak i fravær av grad 3 eller 4 nøytropeni, med nøytropen infeksjon sett hos 1,9% av alle pasientene. Infeksjoner som skyldes reaktivering av HBV og herpes zoster-virus (HZV), aspergillose og progredierende multifokal leukoencefalopati (PML) har forekommet. Reaktivering av virus.

Cytopeni, sekundære primærmaligniteter og atrieflimmer.

Bilkjøring og bruk av maskiner: Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling er det likevel sett fatigue og svimmelhet, og pasienter som opplever disse symptomene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene opphører.

Graviditet, amming
Graviditet Begrensede data. Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling. Basert på funn fra dyrestudier, kan det utgjøre en risiko for fosteret. Vanskelig eller forlenget fødsel er sett hos rotter, og administrering til drektige kaniner er forbundet med redusert føtal vekst. Skal ikke brukes under graviditet om ikke strengt nødvendig.

Amming Data mangler. Overgang i morsmelk er ukjent. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt er funnet i melk fra lakterende rotter. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Mødre som ammer anbefales å avstå fra amming under behandling og i 2 dager etter siste dose.

Fertilitet Ingen data på human fertilitet. Effekt på fertilitetsparametre er ikke sett hos rotte.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger. Kontraindikasjoner.

Metodevurdering
Se Nye Metoder Akalabrutinib.

Nettressurser
Akalabrutinib UpToDate

Kilder
SPC Akalabrutinib

Calquence AstraZeneca AB
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Akalabrutinib: 100 mg	60 stk	C	h	69 842,20

L2.2.2. Andre signalhemmere

Publisert: 21.06.2021

L2.2.2.1. Anagrelid

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Anagrelid reduserer antallet trombocytter i blodet. Stoffet er en hemmer av syklisk nukleotidfosfodiesterase type III, og hever derved den intracellulære konsentrasjonen av cAMP i de cellene som har denne typen fosfodiesterase. Modningen av megakaryocytter, og dermed dannelsen av blodplater, hemmes av cAMP, men det er ikke avklart om dette forklarer hele effekten av anagrelid.

Farmakokinetikk
Biotilgjengeligheten er 75 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren via CYP1A2 til aktive metabolitter som hovedsakelig utskilles via nyrene. Terminal halveringstid er kort (1–1,5 time).

Indikasjoner
Essensiell trombocytemi, når annen terapi er utilstrekkelig eller ikke tolereres.

Dosering og administrasjon
Startdose 0,5 mg × 2. Etter minimum en uke kan dosen titreres opp etter blodplatenivå. Maksimal dose er 2,5 mg × 2.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
De fleste bivirkningene skyldes kardiovaskulære effekter av anagrelid, med vasodilatasjon og positiv inotropi, og viser seg som hodepine, palpitasjoner og væskeretensjon. Arytmier og hjertesvikt forekommer. Andre bivirkninger er kvalme, brekninger, magesmerter, diaré og hudutslett. Mange bivirkninger reduseres med tiden, men en del av pasientene utvikler etter hvert anemi.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Teratogent i forsøksdyr. *Amming:* Opplysninger mangler om bruk under amming.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved hjertesykdom, hos eldre og ved nedsatt leverfunksjon. Se SLV interaksjonssøk.

Kontroll og oppfølging
Regelmessig kontroll av blodstatus, lever- og nyrefunksjon.

Anagrelide Bluefish Bluefish Pharmaceuticals AB

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Anagrelid: 0.5 mg	100 stk	C	h	5 267,-

Anagrelide Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Anagrelid: 0.5 mg	100 stk	C	h	5 267,-

Anagrelide sandoz Sandoz
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Anagrelid: 0.5 mg	100 stk	C	h	–

Xagrid Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Kapsel, hard	Anagrelid: 0.5 mg	100 stk	C	h	5 267,-

L2.2.2.2. Bortezomib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Bortezomib er en selektiv proteasomhemmer. Interfererer med proteasomavhengig nedbrytning av en rekke essensielle proteiner involvert i cellesyklus, apoptose, angiogenese og syntese av og respons på flere cytokiner og vekstfaktorer. Har preklinisk vist effekt mot flere typer maligne celler. Ved myelomatose er den kliniske effekten trolig et resultat både av en direkte cytotoksisitet og en virkning på mikromiljøet.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via CYP2C19, CYP3A4 og CYP1A2. Metabolittenes aktivitet er ikke klarlagt. Utskilles både via gallen og via nyrene. Halveringstiden mer enn 40 timer.

Indikasjoner
Myelomatose

Dosering og administrasjon
Anbefalt dosering er 1,3 mg/m2 kroppsoverflate intravenøst to ganger per uke, med opphold hver 3. uke.

Overdosering
Se G12 B (G12.5.2)

Bivirkninger
Beinmargsdepresjon, særlig trombocytopeni er svært vanlig. Det samme er perifer nevropati, spesielt sensorisk type, ikke sjelden med smerter. Gastrointestinale bivirkninger med kvalme, diaré, oppkast og obstipasjon er også vanlig. Andre reaksjoner er myalgi, temperaturstigning, dehydrering, ortostatisk hypotensjon, dyspne, hodepine, svimmelhet, smaksforstyrrelser, utslett.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Prevensjon under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler.

Forsiktighetsregler
Ekstra forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har hatt (trombocytopeniske) blødninger og ved bruk av legemidler som gir risiko for nevropati.

Kontraindikasjoner
Betydelig nedsatt leverfunksjon.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Blodbildet, spesielt trombocytter, vurder Herpes Zoster profylakse.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Metodevurdering
Nye Metoder: Bortezomib

?!) Daratumumab, bortezomib og deksametason: Kombinasjonsbehandling ved myelomatose
?!) Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison: Kombinasjonsbehandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon
?!) Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason: Kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatosesom som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon
?!) Pomalidomid, bortezomib og dexametason: Kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose

Bortezomib Accord Accord Healthcare S.L.U.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske	Bortezomib: 1 mg	1 mg	C	h	3 312,-
Pulver til injeksjonsvæske	Bortezomib: 3.5 mg	3.5 mg	C	h	11 501,20

Bortezomib Mylan Mylan AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske	Bortezomib: 3.5 mg	3.5 mg	C	h	11 501,20

Bortezomib mylan Mylan
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske	Bortezomib: 3.5 mg	3.5 mg	C		–

Velcade Janssen-Cilag International

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til injeksjonsvæske	Bortezomib: 3.5 mg	3.5 mg	C	h	11 501,20

L2.2.2.3. Vismodegib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Vismodegib hemmer Hedgehog-signalveien ved å bindes til transmembranproteinet SMO (Smoothened), dermed hemmes aktivering av Hedgehog-målgener. Mange av disse genene er involvert i proliferasjon, overlevelse og differensiering.

Farmakokinetikk
Absorpsjonen av vismodegib etter peroral administrasjon er mettbar. Biotilgjengeligheten er i gjennomsnitt ca. 32 % ved en dose på 150 mg. Vismodegib elimineres langsomt ved en kombinasjon av CYP-mediert metabolisme og utskillelse, utskillelsen skjer i feces. Halveringstiden er 4 dager ved kontinuerlig dosering.

Indikasjoner
Metastaserende eller lokalavansert basalcellekarsinom.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 150 mg én gang daglig.

Bivirkninger
Vanlige bivirkninger er muskelspasmer, alopeci, endret smakssans, vekttap, fatigue, kvalme, diaré og redusert appetitt.

Graviditet, amming
Graviditet: Kontraindisert hos gravide. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon. Teratogent hos forsøksdyr.
Amming: Opplysninger mangler.

Forsiktighetsregler
Samtidig behandling med sterke CYP-induktorer bør unngås, da redusert plasmakonsentrasjon og effekt av vismodegib ikke kan utelukkes.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2014) om sikker bruk..

Kontraindikasjoner
Graviditet/amming, samtidig administrasjon av Johannesurt (Hypericum perforatum).

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Blodbildet, spesielt trombocytter.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Metodevurdering
Vismodegib (Erivedge): Til behandling av basalcellekarsinom

Kilder
Vismodegib Vismodegib

Erivedge Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Vismodegib: 150 mg	28 stk	C	h	69 461,70

Erivedge 2care4 ApS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Vismodegib: 150 mg	28 stk	C	h	69 461,70

Erivedge Orifarm AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Vismodegib: 150 mg	28 stk	C	h	69 461,70

L2.2.2.4. Karfilzomib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Karfilzomib er en proteasomhemmer som er et derivat av epoksomicin, en naturlig forekommende proteosomhemmer initialt utvunnet fra bakterien actinomycete. Karfilzomib binder irreversibelt til og inhiberer chymotrypsin-lignende aktivitet av 20S-proteasomet, et enzym som er ansvarlig for nedbrytning av en rekke cellulære proteiner. Hemming av proteasom-formidlet proteolyse fører til stans i cellesyklus, induksjon av apoptose og inhibisjon av tumorvekst.

Farmakokinetikk
Etter intravenøs infusjon gjennomgår karfilzomib en rask og omfattende metabolisme. Halveringstiden er kort, under 30-60 minutter. Karfilzomib metaboliseres hovedsakelig via ekstrahepatisk peptidase- og epoksidhydrolase-aktivitet. Det er derfor ikke sannsynlig at karfilzomib påvirkes av samtidig administrasjon av cytokrom P450-hemmere og -induktorer. Metabolittene utskilles i urinen. For detaljer, se SPC.

Indikasjoner
Myelomatose

Dosering og administrasjon
Karfilzomib administres intravenøst som en 10-minutters infusjon to påfølgende dager hver uke i tre uker, etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode. Startdose er 20 mg/m2 (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2 (se SPC). Antiviral profylakse skal vurderes hos pasienter som behandles med karfilzomib for å redusere risikoen for reaktivering av bl.a. herpes zoster. Tromboseprofylakse er også anbefalt.

Overdosering
Se G12 K (G12.5.11)

Bivirkninger
De mest alvorlige bivirkningene er hjertetoksisitet, pulmonal toksisitet, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise, akutt nyresvikt, tumorlysesyndrom, infusjonsreaksjoner, trombocytopeni, levertoksisitet, posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES - tidl. reversibel posterior leukencefalopati syndrom) og trombotisk trombocytopen purpura (TTP)/hemolyttisk uremisk syndrom (HUS).

De vanligste bivirkningene (> 20 %) er anemi, fatigue (utmattelse), diaré, trombocytopeni, kvalme, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og perifert ødem.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig fosterskadelig effekt.
Amming: Opplysninger mangler. Virkningsmekanismen tilsier tilbakeholdenhet under og i minst to dager etter behandling med karfilzomib.

Forsiktighetsregler
Tumorlysesyndrom og eller renal toksisitet - tilstrekkelig hydrering er nødvendig. Monitorering av kalium.

Ettersom lenalidomid benyttes i kombinasjon med karfilzomib, må man være særlig oppmerksom på kravene til graviditetstesting og prevensjon.

Kontraindikasjoner
Kvinner som ammer.

Ettersom karfilzomib administreres i kombinasjon med andre legemidler (spes. lenalidomid), se preparatomtalene for disse legemidlene med henblikk på ytterligere kontraindikasjoner.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Blodbildet, spesielt trombocytter.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Metodevurdering
Nye metoder: Karfilzomib

?!) Karfilzomib (Kyprolis): Behandling av myelomatose
?!) Karfilzomib (Kyprolis) og deksametason: Behandling av myelomatose (benmargskreft)
?!) Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason: Kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose
?!) Isatuksimab: kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason ved myelomatose etter minst en tidligere behandling

Kilder
Karfilzomib Karfilzomib

Kyprolis Amgen Europe B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til infusjonsvæske	Karfilzomib: 10 mg	10 mg	C		2 504,50
Pulver til infusjonsvæske	Karfilzomib: 30 mg	30 mg	C		7 441,-
Pulver til infusjonsvæske	Karfilzomib: 60 mg	60 mg	C		14 845,70

L2.2.2.5. Idelalisib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Idelalisib hemmer fosfatidylinostiol-3-kinase delta (PI3Kδ) som er hyperaktiv ved B-cellemalignitet og sentral for flere signalveier viktig for proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg. Idelalisib induserer apoptose og hemmer proliferasjon i cellelinjer som stammer fra maligne B-celler og i primære tumorceller.

Farmakokinetikk
Etter peroralt inntak er Tmaks 2-4 timer etter matinntak, og 0,5-1,5 timer fastende. Halveringstiden er 8,2 timer. Idelalisib metaboliseres hovedsakelig via aldehydoksidase, i mindre grad via CYP3A og glukuronidering og er et P-gp- og BCRP-substrat. Utskilles mest i feces, dels i urin, hovedsakelig som metabolitter.

Indikasjoner
Idelalisib i kombinasjon med rituksimab kan gis til voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én behandlingslinje tidligere, eller som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for noen andre behandlinger. Idelalisib kan gis som monoterapi hos voksne pasienter med residiv av follikulære lymfomer som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer.

Dosering og administrasjon
150 mg 2 ganger daglig. Kan tas med eller uten mat. Skal svelges hele. Skal ikke knuses eller tygges. Dosejustering ved leveraffeksjon eller andre bivirkninger. Se SPC.

Bivirkninger
Nøytropeni, diaré/kolitt. Infeksjoner, utslett, økte transaminaser, pyreksi, pneumonit.

Interaksjoner
CYP3A-hemmere og -induktorer kan påvirke plasmakonsentrasjonen av idelalisib. Idelalisib vil potensielt kunne påvirke CYP3A-substrater (f.eks. midazolam) og substrater av induserbare enzymer (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT). Se SLV interaksjonssøk.

Graviditet, amming
Graviditet: Anbefales ikke under graviditet pga. ingen eller begrensede data. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent.

Forsiktighetsregler
Leveraffeksjon, legemiddelindusert pneumonitt. Idelalisib gir økt risiko for dødsfall på grunn av alvorlige infeksjoner. Pasienter som behandles med idelalisib bør få antibiotika for å forhindre pneumoni med Pneumocystis jirovecii.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) fordi kliniske studier har vist et økt antall dødsfall pga infeksjoner.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) med oppdaterte råd etter sikkerhetsgjennomgang.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om risiko for pankreatitt.

Kontraindikasjoner
Ingen spesifikke utover overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Kontroll og oppfølging
Se T2.1.5.1 Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi (T2.1.5.1).

Blodbildet, spesielt trombocytter.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Metodevurdering
Idelalisib (Zydelig): I Til behandling av refraktært follikulært lymfom

Idelalisib (Zydelig): II Til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). I kombinasjon med rituximab

Idelalisib (Zydelig): III Til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i kombinasjon med ofatumumab

Idelalisib (Zydelig) IV: Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling

Kilder
Idelalisib Idelalisib

Zydelig Gilead Sciences Ireland UC

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Idelalisib: 100 mg	60 stk	C	h	40 393,80
Tablett	Idelalisib: 150 mg	60 stk	C	h	40 393,80

L2.2.2.6. Olaparib

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 28.09.2021

Egenskaper
Olaparib er en potent hemmer av humane poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer. I normale celler vil homolog rekombinasjonsreparasjon, som krever funksjonelle BRCA1- og BRCA2-gener, reparere DNA-dobbeltrådbrudd indusert av PARP-hemming. I fravær av funksjonell BRCA1 eller BRCA2 kan ikke DNA repareres. Olaparib hemmer veksten av selekterte tumorcellelinjer *in vitro* og tumorvekst in vivo, enten som eneste behandling eller i kombinasjon med etablert kjemoterapi.

Farmakokinetikk
Cmaks nås etter 1-3 timer. Ingen markant akkumulering ved gjentatt dosering. Steady state nås innen ~3-4 dager. Samtidig administrering med mat reduserer absorpsjonshastigheten (Tmaks forsinkes med 2 timer), og absorpsjonsgraden øker marginalt (AUC øker ca. 20%). Olaparib metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4/5 og utskilles i urin og feces. Terminal halveringstid er ca. 12 timer.

Indikasjoner
Spesifiserte former for ovarialkreft, brystkreft, adenokarsinom i bukspyttkjertelen og prostatakreft. Spesialistoppgave, se SPC for detaljer.

Dosering og administrasjon
400 mg (8 kapsler) 2 × daglig, tilsvarende daglig totaldose 800 mg. Behandlingen bør startes senest 8 uker etter at siste dose med platinabasert regime er avsluttet. Behandlingen bør fortsette til progresjon av underliggende sykdom. Anbefalt dosereduksjon for å håndtere bivirkninger til 200 mg 2 × daglig, tilsvarende daglig totaldose 400 mg. Hvis ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan reduksjon til 100 mg 2 × daglig, tilsvarende daglig totaldose 200 mg, vurderes.

Risiko for feilmedisinering ved bytte mellom kapsel og ny tablettformulering, se "Kjære helsepersonell"-brev utsendt 25. juni 2018 og "Råd til leger/helsepersonell".

Overdosering
Se G12 O (G12.5.15)

Bivirkninger
Olaparib-monoterapi er forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Vanlige bivirkninger er kvalme, oppkast, diaré, obstipasjon, tretthet, anemi, og neutropeni.

Interaksjoner
Kombinasjon med andre legemidler mot kreft, inkl. DNA-skadelige midler, viser forsterket og forlenget myelosuppressiv toksisitet. Særlig forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av olaparib og statiner.

Graviditet, amming
Graviditet: Ingen data finnes fra bruk hos gravide, men på grunn av virkningsmekanismen (PARP-hemming) kan olaparib gi fosterskader og skal derfor ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner skal unngå graviditet, og før behandling bør graviditetstest utføres. Effektiv prevensjon skal brukes under behandlingen og i 1 måned etter siste dose. På grunn av potensiell interaksjon mellom olaparib og hormonelle prevensjonsmidler bør en ekstra ikke-hormonell prevensjonsmetode og jevnlige graviditetstester vurderes. *Amming:* Det er ukjent om olaparib eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Ingen dyrestudier er utført. Olaparib er kontraindisert under amming og i 1 måned etter siste dose. *Fertilitet:* I dyrestudier er det ikke observert effekt på befruktning, men negative effekter på embryoføtal overlevelse.

Forsiktighetsregler
Hematologisk toksisitet, myelodysplastisk syndrom, akutt myelogen leukemi, pneumonitt.

Risiko for feilmedisinering ved bytte mellom kapsel og ny tablettformulering - se Dosering og administrasjon over.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Amming under behandling og i 1 måned etter siste dose.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Råd til pasienter.

Metodevurdering
Olaparib (Lynparza): Behandling av platinum-sensitiv ovarialkreft

Olaparib (Lynparza) II: Behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne

Kilder
Olaparib Olaparib

Lynparza AstraZeneca AB (2)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Olaparib: 50 mg	448 stk	C	h	55 781,-
Tablett	Olaparib: 100 mg	56 stk	C	h	27 754,60
Tablett	Olaparib: 150 mg	56 stk	C	h	27 754,60

L2.2.2.7. Venetoklaks

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 28.09.2021

Egenskaper
Virkningsmekanisme: Potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom (BCL)-2, et antiapoptotisk protein. Overekspresjon av BCL 2 er vist i KLL-celler hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapiresistens. Venetoklaks binder seg direkte til BH3-bindingssetet på BCL-2, fortrenger og frigjør proapoptotiske proteiner som inneholder BH3, som BIM, og initierer permeabilisering av mitokondriell yttermembran (MOMP), kaspaseaktivering og programmert celledød.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmax: 5-8 timer. Proteinbinding: I stor grad; ubunden fraksjon i plasma <0,01. Gjennomsnittlig blod/plasma-ratio: 0,57. *Fordeling*: Tilsynelatende Vd: 256-321 liter. *Halveringstid*: Terminal eliminasjons t1/2

ca. 26 timer. *Metabolisme*: Hovedsakelig via CYP3A4. *Utskillelse*: Etter 9 dager er >99,9% av dosen gjenfunnet i feces (20,8% uendret) og <0,1% i urin.

Indikasjoner

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL): I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL. I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Som monoterapi til behandling av KLL med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet. Som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.

Akutt myelogen leukemi (AML): I kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne med nylig diagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi.

Dosering og administrasjon

Spesialistoppgave, se SPC.

Startdosen er 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis over 5 uker, opp til daglig dose på 400 mg iht. dosetitreringsplan. Dosen økes gradvis for å redusere tumormasse og risikoen for tumorlysesyndrom.

Overdosering

Se G12

Bivirkninger

Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, anemi, lymfopeni. Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperfosfatemi, hyperkalemi, hypokalsemi. Øvrige: Fatigue.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Infeksiøse: Sepsis, urinveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom (TLS), hyperurikemi. Undersøkelser: Økt blodkreatinin. Bivirkningene kan forekomme av alle grader, men frekvensen av grad ≥3 for hyperfosfatemi, øvre luftveisinfeksjon, diaré, oppkast, kvalme og fatigue er rapportert som vanlige (≥1/100 til <1/10), mens hyperurikemi, forstoppelse og økt kreatinin i blodet er rapportert som mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100).

Interaksjoner

For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XX52

Metaboliseres hovedsakelig via CYP3A, se Kontraindikasjoner og Dosering. Bruk av moderate og sterke CYP3A-induktorer bør unngås, og alternativ behandling med mindre CYP3A-induksjon bør vurderes. Bruk av P-gp- og BCRP-hemmere bør unngås ved oppstart og under dosetitrering. P-gp- og BCRP-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås, og ev. gis med forsiktighet. Perorale P-gp- eller BCRP-substrater som er følsomme for hemming i mage-tarmkanalen bør hovedsakelig gis atskilt. Samtidig bruk av gallesyrekompleksdannere anbefales ikke, da dette kan redusere venetoklaksabsorpsjonen. Dersom en gallesyrekompleksdanner skal gis, bør respektive preparatomtale følges, og venetoklaks tas minst 4-6 timer etter kompleksdanneren. INR bør monitoreres nøye hos pasienter som får warfarin. Ved bruk av statin, bør statinrelatert toksisitet overvåkes nøye.

Graviditet, amming

Graviditet: Ikke tilstrekkelige humane data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Anbefales ikke under graviditet. Fertile kvinner skal bruke svært sikker prevensjon under og i 30 dager etter behandling. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler må bruke en barrieremetode i tillegg, da det er ukjent om effekten av hormonelle prevensjonsmidler reduseres.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling.

Fertilitet: Ingen humane data. Basert på dyrestudier kan mannlig fertilitet reduseres, og veiledning om oppbevaring av sperm bør vurderes.

Forsiktighetsregler

TLS, inkl. fatale hendelser, har forekommet hos pasienter med tidligere behandlet KLL med høy tumormasse når de ble behandlet med venetoklaks, se forebygging av TLS i avsnittet Dosering. Dosering bør avbrytes om nødvendig. Mer intensive tiltak (i.v. hydrering, hyppig monitorering, sykehusinnleggelse) bør benyttes etterhvert som generell risiko øker, se for øvrig SPC. Nøytropeni: Grad ≥3 er rapportert. Fullstendig blodtelling skal utføres gjennom hele behandlingsperioden. Doseavbrudd eller -reduksjon er anbefalt ved alvorlig nøytropeni. Alvorlige infeksjoner, inkl. hendelser med sepsis med dødelig utfall, er rapportert. Støttetiltak bør vurderes, inkl.

antimikrobielle midler ved ev. tegn på infeksjon. Immunisering: Sikkerhet og effekt av immunisering med levende svekkede vaksiner under eller etter venetoklaksbehandling er ikke undersøkt. Levende vaksiner bør ikke gis under eller etter behandling inntil gjenoppretting av B-celler. Bilkjøring og bruk av maskiner: Ingen eller ubetydelig påvirkning. Fatigue er rapportert, og bør tas hensyn til.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere ved oppstart og under dosetitrering. Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt (prikkperikum).

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger.

Metodevurdering
Nye metoder: Venetoklaks

?!) Indikasjon I: Venetoklaks (Venclyxto) Behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
?!) Indikasjon II: Venetoklax (Venclyxto) Kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.
?!) Indikasjon III: Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon III Bro til allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi. Indikasjon IV: Venetoklaks (Venclyxto)
?!) Indikasjon IV: Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon IV Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling (også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere)
?!) Indikasjon V: Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon V Kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
?!) Indikasjon VI: Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon VI Blod-, beinmargs- og lymfekreft. Kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) eller lavdose cytarabin (LDAC) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

Kilder
Venetoklaks Venetoklaks

Venclyxto AbbVie Deutschland GmbH & Co

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Venetoklaks: 10 mg	14 stk	C	h	7 612,50
Tablett	Venetoklaks: 50 mg	7×1 stk	C	h	6 347,10
Tablett	Venetoklaks: 100 mg	4×28 stk	C	h	78 747,40
Tablett	Venetoklaks: 100 mg	14 stk	C	h	12 657,90
Tablett	Venetoklaks: 100 mg	7×1 stk	C	h	6 347,10

Venclyxto Abacus Medicine A/S

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Venetoklaks: 10 mg	14 stk	C	h	7 612,50
Tablett	Venetoklaks: 50 mg	7 stk	C	h	6 347,10
Tablett	Venetoklaks: 100 mg	14 stk	C	h	12 657,90

L2.2.2.8. Iksazomib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Selektiv og reversibel proteasomhemmer. Binder og hemmer fortrinnsvis chymotrypsinlignende aktivitet av beta 5-subenheten av 20S-proteasomet.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmax ca. 1 time. Oral biotilgjengelighet er 58%. AUC øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 0,2-10,6 mg. Inntak sammen med måltid med høyt fettinnhold reduserer AUC med 28% sammenlignet med inntak etter å ha fastet over natten. Proteinbinding: 99%. *Halveringstid*: Systemisk clearance ca. 1,86 liter/time. Terminal t1/2 9,5 dager. *Metabolisme*: Metaboliseres av multiple CYP-enzymer og ikke-CYP-proteiner. *Utskillelse*: 62% (<3,5% uforandret) i urin og 22% i feces.

Indikasjoner
I kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Anbefalt startdose av iksazomib er 4 mg 1 gang i uken på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus. Anbefalt startdose for lenalidomid er 25 mg daglig på dag 1-21 i en 28-dagers behandlingssyklus. Anbefalt startdose for deksametason er 40 mg på dag 1, 8, 15 og 22 i en 28-dagers behandlingssyklus. Se doseringsplan pkt 4.2 i SPC. Før oppstart av en ny behandlingssyklus bør absolutt antall nøytrofile være ≥1 × 109/liter, antall blodplater være ≥75 × 109/liter og ikke-hematologisk toksisitet, basert på legens vurdering, generelt være gjenopprettet til pasientens baseline eller ≤grad 1. Behandlingen bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling med iksazomib kombinert med lenalidomid og deksametason i >24 sykluser skal være basert på en individuell nytte-/risikovurdering, siden data for toleranse og toksisitet utover 24 sykluser er begrenset.

Overdosering
Se G12.

Pt. utilstrekkelig informasjon. Behandling: Overvåk pasienten og gi egnet støttebehandling.

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse. Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon. Hjerte: arrytmi. Hud: Utslett. Øvrige: Fatigue, perifert ødem, perifer nevropati, redusert appetitt.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hjertesvikt, herpes zoster, hypotensjon, nedsatt leverfunksjon inkl. enzymforandringer, hypokalemi, konjuktivitt.

Se SPC for utfyllende oversikt.

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XX50.

Samtidig inntak av rifampicin reduserer Cmaks for iksazomib med 54% og AUC med 74%. Samtidig inntak av CYP3A4-induktorer anbefales ikke. Når iksazomib tas samtidig med deksametason, skal risikoen for redusert effekt av perorale prevensjonsmidler vurderes. Kvinner som bruker hormonell prevensjon må bruke barriereprevensjon i tillegg.

Graviditet, amming
Mannlige og kvinnelige fertile pasienter skal bruke effektiv prevensjon under og i 90 dager etter behandling. Anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet: Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Anbefales ikke under graviditet. Kan forårsake føtal skade. Kvinner skal unngå å bli gravide under behandling. Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid forårsaker alvorlige og livstruende fødselsdefekter. Se preparatomtalen for lenalidomid.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling.

Fertilitet: Ingen humane data.

Forsiktighetsregler
Preparatomtalene for lenalidomid og deksametason må leses før behandlingsoppstart.

Trombocytopeni: Trombocytopeni kan forekomme, vanligvis mellom dag 14-21 i hver 28-dagers syklus, med bedring til baseline blodplatetall ved starten av neste syklus. Blodplatetallet skal måles hyppig (minimum hver måned) under behandling. Trombocytopeni kan håndteres med doseendring eller blodplateoverføringer.

Andre: *Gastrointestinal toksisitet*: Diaré, forstoppelse, kvalme og oppkast er rapportert, noen ganger med behov for antiemetika og antidiarroika samt støttebehandling. Dosen bør justeres ved alvorlige (grad 3-4) symptomer. Ved alvorlige tilfeller anbefales overvåkning av serumkaliumnivået. *Perifer nevropati*: Perifer nevropati er rapportert. Symptomer på perifer nevropati skal overvåkes. Ved ny eller forverret perifer nevropati, kan doseendring være nødvendig. *Perifert ødem*: Perifert ødem er rapportert. Underliggende årsaker skal evalueres, og støttebehandling gis etter behov. Deksametasondosen skal justeres iht. preparatomtalen for deksametason eller iksazomib ved symptomer av grad 3 eller 4. Kutane reaksjoner: Utslett er rapportert. Støttebehandling eller doseendring ved symptomer ≥grad 2. *Trombotisk mikroangiopati (TMA)*: Tilfeller, inkl. trombotisk trombocytopenisk purpura, er rapportert. Noen av disse hendelsene har vært fatale. Tegn/symptomer på TMA må overvåkes. Ved mistanke om TMA må iksazomib seponeres. Hvis TMA utelukkes, kan bruk gjenopptas. Sikkerhet ved gjenopptagelse ved tidligere påvist TMA er ukjent. *Levertoksisitet*: Leverskader, hepatocellulær skade, hepatisk steatose, kolestatisk hepatitt og hepatotoksisitet er rapportert. Hepatiske enzymer skal overvåkes jevnlig, og dosen justeres ved grad 3 eller 4. *Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)*: PRES har forekommet. Avbryt behandling med iksazomib ved mistanke om PRES. *Bilkjøring og bruk av maskiner*: Liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienten skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner ved tretthet (fatigue) eller svimmelhet.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger.

Metodevurdering
Ixazomib (Ninlaro): Kombinasjonsbehandling med deksametason og lenalidomid for behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Status: Beslutning foreligger 16.12.2019

Kilder
Iksazomib

Ninlaro Takeda Pharma A/S (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Iksazomib: 3 mg	3×1 stk	C	h	93 099,50
Kapsel	Iksazomib: 2.3 mg	3×1 stk	C	h	93 099,50
Kapsel	Iksazomib: 4 mg	3×1 stk	C	h	93 099,50

L2.2.2.9. Niraparib

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Hemmer poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Niraparib-indusert cytotoksisitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Målbart i plasma 30 minutter etter administrering av en enkeltdose på 300 mg. Cmaks 3 timer. Proteinbinding: 83%, primært til serumalbumin. *Halveringstid*: T1/2 48-51 timer. *Metabolisme*: Primært av karboksylesteraser. *Utskillelse*: 40% primært som metabolitter og 31,6% uendret i hhv. urin og feces.

Indikasjoner
Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

3 kapsler à 100 mg 1 gang daglig, tilsv. en total døgndose på 300 mg. Behandlingen fortsetter frem til sykdomsprogresjon.

Dosejustering grunnet bivirkninger, anbefalte dosereduksjoner ved ikke-hematologiske bivirkninger og Anbefalte dosereduksjoner ved hematologiske bivirkninger, se SPC.

Overdosering
Se G12.

Toksisitet: Begrenset erfaring med overdoser. *Klinikk*: Forsterkning av rapporterte bivirkninger. *Behandling*: Ventrikkeltømming og kull hvis indisert. *Symptomatisk behandling*. Symptomer: Begrenset erfaring, symptomer ikke fastslått. *Behandling*: Ingen spesifikk behandling. Generelle støttetiltak og symptomatisk behandling.

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Anemi, nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme, forstoppelse, oppkast. Infeksiøse: Urinveisinfeksjoner. Hjerte/kar: Hypertensjon, palpitasjoner. Luftveier: Dyspnoe, hoste, nasofaryngitt. Muskel/skjelett: artralgi, ryggsmerter. Nevrologiske: Dysgeusi, hodepine, svimmelhet. Psykiske: Insomni. Hud: Utslett. Øvrige: Asteni, redusert apetitt.

Se for SPC utfyllende oversikt.

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01XX54.

Kombinasjon med vaksiner eller immunsuppressiver er ikke undersøkt, forsiktighet bør utvises. Begrensede data i kombinasjon med cytotoksiske legemidler, forsiktighet bør utvises. CYP-hemming: Niraparib og hovedmetabolitten M1 er ikke CYP-hemmere. CYP3A4-hemming i leveren er ikke forventet, men potensialet for CYP3A4-hemming på tarmnivå er ikke fastslått. Forsiktighet anbefales derfor ved kombinasjon med CYP3A4-substrater, spesielt de med smalt terapeutisk vindu. CYP-induksjon: Niraparib er svak CYP1A2-induktor ved høye konsentrasjoner in vitro, og klinisk relevant interaksjon kan ikke utelukkes. Forsiktighet anbefales ved kombinasjon med CYP1A2-substrater, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu. Hemming av efflukstransportører: Niraparib er en BCRP-hemmer in vitro, og en klinisk signifikant interaksjon kan ikke utelukkes, selv om den er lite sannsynlig. Forsiktighet anbefales ved kombinasjon med BCRP-substrater. Niraparib hemmer MATE1 og MATE2, og økte plasmakonsentrasjoner av MATE1- og MATE2-substrater kan ikke utelukkes ved samtidig bruk. Hemming av hepatiske opptakstransportører: Niraparib er en svak OCT1-hemmer in vitro. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av virkestoff som gjennomgår opptakstransport av OCT1.

Graviditet, amming
Graviditet: Skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke ønsker å bruke pålitelig prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter siste dose. Graviditetstest bør utføres på alle kvinner i fertil alder før behandling.

Amming: Kontraindisert under behandling og i 1 måned etter siste dose.

Fertilitet: Ingen data. Reversibel reduksjon av spermatogenese ble sett hos rotter og hunder.

Forsiktighetsregler
Hematologiske bivirkninger: Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi, nøytropeni) er rapportert. Preparatet bør seponeres ved alvorlig vedvarende hematologisk toksisitet, inkl. pancytopeni, som ikke opphører i løpet av 28 dager med behandlingsavbrudd. For testing av komplett blodstatus, se Dosering. Antikoagulantia og legemidler som reduserer trombocyttverdiene bør brukes med forsiktighet pga. trombocytopenirisikoen. Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi: Behandlingen bør seponeres ved bekreftet MDS/AML. Hypertensjon inkl. hypertensiv krise: Eksisterende hypertensjon bør være adekvat kontrollert før behandlingsoppstart. Blodtrykket bør overvåkes minst ukentlig i 2 måneder, etterfulgt av månedlig overvåkning det 1. året, og deretter regelmessig. Hjemmeblodtrykksmåling kan vurderes for egnede pasienter hvis lege kontaktes i tilfelle blodtrykksøkning. Hypertensjon bør behandles med antihypertensiver samt dosejustering av niraparib ved behov. Niraparib bør seponeres ved hypertensiv krise eller hvis medisinsk signifikant hypertensjon ikke kan kontrolleres adekvat med antihypertensiver. Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES): Er rapportert. PRES er en sjelden, reversibel nevrologisk sykdom som kan oppstå med raskt utviklende symptomer inkl. epileptiske anfall, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser eller

kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. Diagnose bekreftes ved hjerneavbildning, fortrinnsvis MR-undersøkelse. Ved PRES anbefales seponering og behandling av spesifikke symptomer inkl. hypertensjon. Sikkerhet ved å gjenoppta behandlingen er ukjent. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder tartrazin (E 102) som kan gi allergiske reaksjoner. Bilkjøring og bruk av maskiner: Moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten kan oppleve asteni, fatigue og svimmelhet, og forsiktighet bør i så tilfelle utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Amming.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger.

Metodevurdering
Niraparib (Zejula) - Indikasjon II: Vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi. 18.11.2019.

Niraparib (Zejula) - Indikasjon III: Vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. 25.05.2020.

Niraparib (Zejula) - Indikasjon IV: Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med BRCA ½ positiv status, avansert høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. 22.06.2020

Niraparib (Zejula) - Indikasjon V: Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ og avansert høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. 22.06.2020

Kilder

Niraparib

Zejula GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel	Niraparib: 100 mg	84×1 stk	C	h	107 536,70
Kapsel	Niraparib: 100 mg	56×1 stk	C	h	71 703,20

L2.2.2.10. Sonidegib

Publisert: 05.10.2021

Egenskaper
Hemmer hedgehog (Hh)-signalveien ved å bindes til Smoothened (Smo), et G-proteinkoblet reseptor-lignende molekyl som positivt regulerer Hh-signalveien, og til slutt aktiverer og frigjør gliomrelaterte onkogene (GLI) transkripsjonsfaktorer, som induserer transkripsjon av målgener for Hh som er involvert i celle-proliferasjon, -differensiering og -overlevelse. Unormal Hh-signaloverføring er involvert i patogenesen til flere krefttyper, inkl. basalcellekarsinom (BCC).

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Tmaks (enkeltdose) 2-4 timer. Halveringstid: Ca. 28 dager. Metabolisme: Primært via CYP3A4. Utskillelse: 93,4% i feces, hvorav 88,7% uendret, og 1,95% i urin.

Indikasjoner
Behandling av voksne med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som er uegnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling.

Dosering og administrasjon
Skal kun forskrives av, eller under tilsyn av, en spesialist med erfaring i behandling av den godkjente indikasjonen. Helsepersonell skal lære opp pasientene, ved bruk av opplæringsmateriell, slik at de forstår og bekrefter alle betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet.

Voksne inkl. eldre: 1 kapsel 1 gang daglig, så lenge effekt sees eller inntil uakseptabel toksisitet utvikles. Merk spesielt anbefalte dosejusteringer ved økt CK, nedsatt nyrefunksjon, muskelrelaterte bivirkninger med mer. Se SPC.

Administrering: Skal tas minst 2 timer etter mat og minst 1 time før neste måltid, for å hindre økt risiko for bivirkninger pga. økt eksponering ved samtidig matinntak. Skal svelges hele. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses. Skal ikke åpnes pga. risiko for teratogenisitet.

Bivirkninger
Gastrointestinale: *Svært vanlige:* Abdominalsmerter, diaré, kvalme, oppkast *Vanlige:* Dyspepsi, forstoppelse, gastroøsofageal reflukssykdom **Generelle** *Svært vanlige:* Fatigue, smerter **Hud** *Svært vanlige:* Alopesi, kløe *Vanlige:* Unormal hårvekst, utslett **Kjønnsorganer/bryst** *Svært vanlige:* Amenoré **Muskel-skjelettsystemet** *Svært vanlige:* Muskel-skjelettsmerter, muskelkramper, myalgi *Vanlige:* Myopati **Nevrologiske** *Svært vanlige:* Dysgeusi, hodepine **Stoffskifte/ernæring** *Svært vanlige:* Redusert appetitt *Vanlige:* Dehydrering **Undersøkelser** *Svært vanlige:* Redusert Hb, redusert lymfocyttall, redusert vekt, økt ALAT, økt ASAT, økt CK, økt amylase, økt blodglukose, økt kreatinin i blod, økt lipase

Graviditet, amming
Graviditet: Skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og som ikke følger det graviditetsforebyggende programmet. Dyrestudier har vist teratogenisitet og føtotoksisitet. Kvinner skal ikke være gravide eller bli gravide under behandling og i minst 20 måneder etter avsluttet behandling. Se SPC.

Amming: Kvinner skal ikke amme under behandling og i 20 måneder etter avsluttet behandling, pga. fare for alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som dier.

Fertilitet: Amenoré har forekommet hos kvinner som kan bli gravide. Fertilitetsbevarende strategier bør diskuteres før behandlingen startes.

Forsiktighetsregler
Se omfattende informasjon beskrevet i SPC. Merk spesielt angitte graviditetsforebyggende program SPC side 6.

Kontraindikasjoner
Graviditet og amming. Kvinner som kan bli gravide og som ikke følger det graviditetsforebyggende programmet.

Kontroll og oppfølging
Spesialistoppgave, se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger. Se SLV interaksjonssøk.

Metodevurdering
Sonidegib (Odomzo). Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling. Beslutning 30.08.2021.

?! Sonidegib (Odomzo) innføres til behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling, eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling.
?! Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
?! Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.21, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Odomzo Sun Pharmaceutical - Nederland

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Sonidegib: 200 mg	30×1 stk	C	h	69 543,70

L2.2.2.11. Alpelisib

Publisert: 05.09.2022

Egenskaper
Alfaspesifikk klasse 1 fosfatidylinosytol-3-kinase (PI3Kα)-hemmer. Hemmer PI3K/AKT-signalveien, og reduserer tumorvekst.

Farmakokinetikk
Absorbsjon: Median Tmaks 2-4 timer. Biotilgjengelighet tatt etter måltid >99%, tatt fastende ca. 68,7%. Steady state forventes nådd på dag 3 etter oppstart av daglig dosering. *Proteinbinding*: Moderat, fri fraksjon 10,8%. *Fordeling*: Vdss: 114 liter. Penetrering av blod-hjerne-barrieren forventes ikke. *Halveringstid*: 8-9 timer. *Metabolisme*: Kjemisk og enzymatisk amidhydrolyse primær metaboliseringsvei, fulgt av et mindre bidrag fra CYP3A4. Ca. 40-45% av dosen gjenfinnes som hydrolysemetabolitt, ca. 15% som CYP3A4-medierte metabolitter og glukuronider, resten som alpelisib. *Utskillelse*: Primært i feces (81%) som alpelisib eller metabolitter, primært via hepatobiliær eksport og/eller intestinal sekresjon. Liten utskillelse i urin (totalt 13,5%, som uendret alpelisib 2%).

Indikasjoner
Indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave.

Utvelgelse av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft til behandling med alpelisib skal baseres på forekomsten av PIK3CA-mutasjon i tumor- eller plasmaprøver ved bruk av en validert testmetode.

Anbefalt dose: 300 mg (2 tabletter à 150 mg) 1 gang daglig som kontinuerlig behandling. Anbefalt maks. dose er 300 mg/dag. Skal gis sammen med fulvestrant. Anbefalt dose fulvestrant er 500 mg i.m. på dag 1, 15 og 29, og deretter 1 gang i måneden. Fortsett behandling så lenge klinisk nytte sees eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Dosejustering: Se SPC.

Administrering: Tas umiddelbart etter mat, til ca. samme tid hver dag. Svelges hele. Skal ikke tygges, knuses eller deles. Knuste, sprukne eller ødelagte tabletter skal ikke inntas.

Bivirkninger
Svært vanlige: Blod/lymfe: Anemi, redusert lymfocyttall, redusert trombocyttall. Gastrointestinale: Abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast, stomatitt (inkl. aftøst sår, munnsår). Generelle: Fatigue (inkl. asteni), feber, mukositt, perifert ødem, tørre slimhinner (inkl. munntørrhet, vulvovaginal tørrhet). Hud: Alopesi, kløe, tørr hud (inkl. sprukken hud, xerose, xerodermi), utslett (inkl. makulopapuløst utslett, makuløst utslett, generalisert utslett, papuløst utslett, kløende utslett). Infeksiøse: Urinveisinfeksjon (inkl. ett tilfelle av urosepsis). Nevrologiske: Dysgeusi (inkl. ageusi, hypogeusi), hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, redusert magnesiumnivå, redusert plasmaglukose, økt plasmaglukose. Undersøkelser: Forlenget APTT, redusert albuminnivå, redusert vekt, økt ALAT, økt GGT, økt kreatinin i blod, økt lipase.

Vanlige: Gastrointestinale: Gingivale smerter, gingivitt, keilitt, tannpine. Generelle: Ødem (inkl. ansiktshevelse, ansiktsødem, øyelokksødem). Hud: Dermatitt (inkl. akneiform dermatitt), erytem, erythema multiforme, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom. Immunsystemet: Overfølsomhet (inkl. allergisk dermatitt). Kar: Hypertensjon, lymfødem. Luftveier: Pneumonitt (inkl. interstitiell lungesykdom). Muskel-skjelettsystemet: Kjeveosteonekrose, muskelkramper, myalgi. Nyre/urinveier: Akutt nyreskade Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt HbA1c Øye: Tåkesyn, tørre øyne.

For øvrige bivirkninger, se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Graviditet Skal ikke brukes av kvinner som er eller kan være gravide. Graviditet skal utelukkes hos fertile kvinner før behandlingsstart. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 1 uke etter siste dose. Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er gravide, kan være gravide eller kan bli

gravide, skal bruke kondom ved samleie under behandling og i minst 1 uke etter siste dose. Dyrestudier har vist embryo-, føtotoksisitet og teratogenisitet under organogenesen, og fertile kvinner bør informeres om dette.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Pga. potensiale for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn, anbefales ikke amming under behandling og i minst 1 uke etter siste dose.

Fertilitet: Ingen humane data. Dyrestudier indikerer nedsatt fertilitet.

Forsiktighetsregler
Se SPC.

Kort nevnes:

?! Alvorlige *overfølsomhetsreaksjoner* er sett, inkl. anafylaktisk reaksjon og anafylaktisk sjokk. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal behandlingen seponeres permanent og ikke gjenopptas. Hensiktsmessig behandling initieres umiddelbart.
?! Alvorlige *hudreaksjoner*: Er sett, inkl. Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme og DRESS. Ved tidligere alvorlige hudreaksjoner skal alpelisibbehandling ikke startes. Pasienten skal informeres om tegn/symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Ved slike tegn/symptomer, skal behandlingen avbrytes inntil reaksjonsårsak fastslås.
?! Alvorlig *hyperglykemi*, i noen tilfeller assosiert med hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS) eller ketoacidose (enkelte tilfeller med fatalt utfall) er sett, og kan oppstå raskt etter behandlingsstart.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonssøk.

Kontroll og oppfølging
Spesialistoppgave, se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger.

Metodevurdering
Beslutning 23.05.2022: ID2019_070.

?! Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant innføres til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.
?! Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
?! Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Piqray Novartis Europharm Limited (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Alpelisib: 50 mg Alpelisib: 200 mg	28 stk 28 stk	C	h	52 986,60
Tablett	Alpelisib: 150 mg	28 stk	C	h	26 511,40
Tablett	Alpelisib: 150 mg	56 stk	C	h	52 986,60
Tablett	Alpelisib: 200 mg	28 stk	C	h	52 986,60

L2.2.2.12. Tebentafusp

Publisert: 07.11.2023

Egenskaper
Bispesifikt fusjonsprotein som bindes med høy affinitet til proteinet gp100 som presenteres av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01 på overflaten av uveale melanomceller og til CD3 på overflaten av T-celler. De

aktiverte T-cellene frigjør inflammatoriske cytokiner og cytolytiske proteiner som fører til direkte lyse av uveale melanomtumorceller.

Farmakokinetikk

Absorbsjon: Cmaks er 4,2-13,7 ng/ml ved ukentlig i.v. administrering.

Halveringstid: 6-8 timer.

Metabolisme: Ikke karakterisert. Antas nedbrutt til små peptider og aminosyrer via katabolske baner.

Utskillelse: Ikke fullstendig klarlagt. Små mengder kan utskilles i urin.

Indikasjoner

Monoterapi hos humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

Dosering og administrasjon

Spesialistoppgave. Se SPC.

Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Gis under tilsyn av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft, forberedt på å håndtere cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og med umiddelbar tilgang til legemidler og gjenopplivningsutstyr. Sykehusinnleggelse anbefales for minimum de 3 første infusjonene, med overvåkning for tegn/symptomer på CRS i minst 16 timer. Vitale tegn overvåkes før dosering og minst hver 4. time inntil symptomene er borte. Hyppigere overvåkning eller forlengelse av sykehusinnleggelse hvis indisert. Ved hypotensjon grad 3 eller 4 under noen av de 3 første infusjonene, kreves overvåkning hver time i minst 4 timer i poliklinisk setting for de neste 3 infusjonene.

HLA-A*02:01-genotype skal være fastslått vha. validert HLA-genotypinganalyse.

Premedisinering: Mtp. hypotensjon og CRS, se SPC.

Anbefalt dose: 20 µg på dag 1, 30 µg på dag 8, 68 µg på dag 15, deretter 68 µg 1 gang/uke. Behandling fortsettes så lenge det er klinisk gunstig og ved fravær av uakseptabel toksisitet.

Dosejustering: Se SPC.

Administrering: Til i.v. bruk etter fortynning. Anbefalt infusjonstid er 15-20 minutter.

Bivirkninger

Svært vanlige: Abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, forstoppelse, kvalme, oppkast, fatigue (inkl. asteni), feber, frysninger, influensalignende sykdom, ødem, takykardi, eErytem, hypo-/hyperpigmentering, kløe, tørr hud, utslett, cytokinfrigjøringssyndrom, flushing, hypertensjon, hypotensjon, dyspné, hoste, artralgi, myalgi, ryggsmerter, smerter i ekstremiteter, hodepine, parestesi, svimmelhet, insomni, hypokalemi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hyponatremi, redusert appetitt, anemi, redusert S-fosfat, redusert lymfocyttall, økt ALAT, økt ASAT, økt S-bilirubin, økt S-kreatinin, økt lipase.

Vanlige: Arytmi, atrieflimmer, nasofaryngitt, hypoksi, smerter i orofarynks, muskelspasmer, dysgeusi, angst, økt S-ALP, amylase, blodglukose, GGT og leukocyttall.

For øvrige bivirkninger, se SPC for utfyllende.

Graviditet, amming

Graviditet: Ingen data. Dyrestudier er ikke utført. Anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Graviditetsstatus kontrolleres før behandling. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i minst 1 uke etter siste dose.

Amming: Utilstrekkelig informasjon om utskillelse av tebentafusp/metabolitter i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling.

Fertilitet: Studier er ikke utført. Effekt på fertilitet til menn og kvinner er ukjent.

Forsiktighetsregler

For utdypende, se SPC.

Kort nevnes:

?! *Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)*: Svært vanlig. Pasienten skal overvåkes for tegn/symptomer på CRS i minst 16 timer etter de 3 første infusjonene. Se tabell 1 i SPC: Veiledning for CRS-gradering og håndtering.
?! *Akutte hudreaksjoner*: Antihistamin og topisk kortikosteroid kan gis.
?! *Hjertesykdom*: Hjerterelaterte hendelser, som sinustakykardi og arytmi, er sett. Pasienter med allerede eksisterende kardiovaskulær lidelse kan ha økt risiko for følgesykdom forbundet med CRS, og skal overvåkes nøye.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonssøk.

Kontroll og oppfølging
Spesialistoppgave, se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger.

Metodevurdering
Tabentafusp (Kimmtrak)

Nettressurser
Understanding Tebentafusp

Tebentafusp UpToDate og Drug information.

Tebentafusp Wikipedia

Kilder
SPC

Kimmtrak Immunocore Ireland Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Tebentafusp: 100 mikrog	0.5 ml	C		159 806,10

L2.2.2.13. Panobinostat

Publisert: 09.02.2024
Anne Sophie von Krogh

Egenskaper
Histondeacetylase (HDAC)-hemmer. Hemming av HDAC resulterer i økt acetylering av histonproteiner, en epigenetisk endring som gir delvis åpning av kromatin, og dermed økt transkripsjon, som videre kan føre til stans av cellesyklus og/eller apoptose av enkelte transformerte celler.

Farmakokinetikk
Absorbsjon: Rask og nesten fullstendig. Cmaks nås innen 2 timer.

Halveringstid: 37 timer.

Metabolisme: Utstrakt metabolisme via reduksjon, hydrolyse, oksidasjon og glukuronidering. CYP3A4 viktigst ved oksidasjon, og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C19.

Utskillelse: 29-51% i urin og 44-77% i feces. Uforandret panobinostat utgjør <2,5% av dosen i urin og <3,5% av dosen i feces.

Indikasjoner
Indisert i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave. Se SPC.

Anbefalt startdose er 20 mg 1 gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21 dagers syklus (3 uker). Pasienten bør først behandles i 8 sykler. Ved klinisk nytte anbefales ytterligere behandling i 8 sykler. Total behandlingstid er opptil 16 sykler (48 uker). Før start av kombinasjonsbehandling bør preparatomtalen til bortezomib og deksametason leses for å vurdere om dosereduksjon er nødvendig.

Dosejustering: Se SPC.

Administrering: Tas peroralt 1 gang daglig kun på planlagte dager, til samme tid hver gang. Kan tas med eller uten mat, men samtidig inntak av stjernefrukt, granateple eller grapefrukt (og tilsv. juicer) skal unngås. Skal svelges hele med vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses. Skal ikke åpnes.

Bivirkninger
Svært vanlige: Anemi, leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, pancytopeni, trombocytopeni, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast, asteni, fatigue, feber, perifert ødem, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, hypotensjon, dyspné, hoste, hodepine, svimmelhet, insomni, hypofosfatemi, hypokalemi, hyponatremi, redusert appetitt, vektnedgang.

For øvrige bivirkninger, se SPC for utfyllende.

Graviditet, amming
Graviditet: Pga. panobinostats cytostatiske/cytotoksiske virkningsmekanisme er potensiell risiko for fosteret høy. Bør kun brukes ved graviditet dersom fordelene oppveier risikoen. Fertile kvinner bør ta graviditetstest før behandlingsstart, og må bruke svært effektiv barriereprevensjon under og i 3 måneder etter behandling. Menn og deres kvinnelige partnere må bruke svært effektiv prevensjon under og i 6 måneder etter behandling.

Amming: Kontraindisert.

Fertilitet: Mannlig fertilitet kan svekkes.

Forsiktighetsregler

?!) *Reduksjon av blodplatetall*: Pga. alvorlige hematologiske bivirkninger skal fullstendig hematologisk status undersøkes før oppstart og overvåkes hyppig under behandling, se Dosering.

?!) *Blødninger*: Lege og pasient bør være oppmerksom på økt risiko for trombocytopeni og mulighet for blødninger, spesielt ved koagulasjonsforstyrrelser eller hos de som får antikoagulasjonsbehandling.

?!) *Infeksjon*: Bør ikke startes opp ved aktive infeksjoner. Eksisterende infeksjoner bør behandles før oppstart. Pasienten bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjoner under behandling. Ved infeksjonsdiagnose skal egnet antiinfektiv behandling startes umiddelbart, og seponering vurderes. Bør seponeres ved invasiv systemisk soppinfeksjonsdiagnose, og passende antifungal behandling bør igangsettes.

?!) *Gastrointestinale sykdommer*: Profylaktiske antiemetika kan vurderes. Antiemetika med kjent risiko for QT-forlengelse bør brukes med forsiktighet. Ved første tegn på magekramper, løs avføring eller begynnende diaré bør pasienten behandles med antidiarroika eller annen tilleggsbehandling. Intravenøs væske- og elektrolytterstatning kan brukes etter behov. Avføringsmidler bør brukes med forsiktighet pga. mulighet for forverring av diaré. Pasienten bør rådes til å kontakte lege for å diskutere bruk av ev. avføringsmidler.

?!) *EKG-forandringer*: Måling av elektrolytter og EKG bør utføres ved baseline og regelmessig under behandlingen, særlig ved alvorlig gastrointestinal bivirkning. QTcF bør være < 480msek før oppstart behandling. Bør brukes med forsiktighet ved betydelig risiko for QTC-forlengelse, inkl. pasienter med lang QT-syndrom, ukontrollert eller betydelig hjertesykdom, inkl. nylig hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.

?!) *Hypotyreose*: Se Dosering.

?!) *Bilkjøring og bruk av maskiner*: Forsiktighet bør utvises da svimmelhet og hodepine kan forekomme.

For utdypende, se SPC.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Amming

Interaksjoner
Se SLV interaksjonssøk.

?! Metaboliseres 40% via **CYP3A4** og er et P-gp-substrat. Dosen bør derfor reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A4- eller P-pg-hemmere. Stjernefrukt, grapefrukt, granateple og tilsv. juicer, samt enkelte kosttilskudd og naturmedisiner kan også hemme CYP3A4, og bør unngås. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan redusere panobinostateksponering og bør unngås.

?! Unngå bruk av panobinostat hos pasienter som bruker **CYP2D6**-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. flekainid), da konsentrasjonen av disse kan økes. Ved samtidig bruk med sensitive CYP2D6-substrater, dosetitrer CYP2D6-substratene individuelt basert på toleranse, og følg pasientene tett med tanke på bivirkninger.

?! Panobinostat kan potensielt forlenge **QT**-intervallet. Samtidig bruk av antiarytmika og andre virkestoffer som er kjent for å forlenge QT-intervallet er ikke anbefalt. Antiemetika med kjent risiko for QT-forlengelse bør brukes med forsiktighet.

Kontroll og oppfølging
Spesialistoppgave, se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon, bivirkninger.

Doseringskort: Blått skjema for syklus 1-8, oransje skjema for syklus 9-16.

Metodevurdering
ID2014_040: Behandling i tredje linje eller senere av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma) i kombinasjon med bortezomib og deksametason.

Nettressurser
BMJ Best Practice: Panobinostat.

Federal register 24. mars 2022: Secura Bio, Inc.; Withdrawal of Approval of New Drug Application for FARYDAK (Panobinostat) Capsules, 10 Milligrams, 15 Milligrams, and 20 Milligrams

Kilder
SPC

Farydak pharmaand GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Kapsel, hard	Panobinostat: 10 mg	6 stk	C	h	47 898,50
Kapsel, hard	Panobinostat: 15 mg	6 stk	C	h	47 898,50
Kapsel, hard	Panobinostat: 20 mg	6 stk	C	h	47 898,50

L2.3. Monoklonale antistoffer i kreftbehandling

Publisert: 21.06.2021

Generelt
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

L2.3.1. Monoklonale antistoffer mot EGFR-familien

Publisert: 21.06.2021

L2.3.1.1. Cetuksimab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Monoklonalt (kimært - mus/humant) antistoff som binder seg til epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Hemmer proliferasjon og induserer apoptose i humane tumorceller som uttrykker EGFR, og hemmer trolig også produksjon av angiogene faktorer i tumorceller med reduksjon i neovaskularisering og metastasering av tumor. Vil også kunne forsterke effekten av cytotoksiske immuneffektorceller mot EGFR-positive tumorceller. Klinisk effekt sees bare i svulster som ikke har aktiverende mutasjoner i genet som koder for signalmolekylet KRAS.

Farmakokinetikk
Doseavhengig farmakokinetikk. Halveringstid 70–130 timer.

Indikasjoner
Metastaserende kolorektal kreft med ikke-mutert (villtype) KRAS, i kombinasjonsbehandling med irinotekan, der sistnevnte har sviktet. Kan også brukes som monoterapi. Benyttes også ved kreft i hode-halsregionen.

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12.5.3 C (G12.5.3)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Se spesiallitteratur.

Anafylaktiske reaksjoner kan opptre så raskt som innen noen få minutter etter den første infusjonen på grunn av f.eks. at forhåndsdannede IgE-antistoffer kryssreagerer med cetuksimab. Disse rekasjonene er vanligvis assosiert med bronkospasmer og urtikaria. De kan forekomme til tross for bruk av premedisinering. Risikoen for anafylaktiske reaksjoner er sterkt forhøyet hos pasienter med en historikk med allergi mot rødt kjøtt eller flåttbitt eller positive resultater av tester for IgE-antistoffer mot cetuksimab (α1-3-galaktose). Hos disse pasientene skal cetuksximab bare administreres etter en nøye vurdering av nytte/risiko, inkludert alternative behandlinger, og bare under tett overvåking av godt opplært personale som har utstyr for gjenoppliving klart.

Graviditet, amming
Graviditet: Opplysninger om bruk ved graviditet mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig risiko for teratogen effekt. *Amming:* Opplysninger om bruk ved amming mangler. Virkningsmekanismen tilsier tilbakeholdenhet.

Forsiktighetsregler
Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2014) om viktigheten av villtype-RAS-status før behandlingstart.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Erbitux Merck Europe B.V.
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, oppløsning	Cetuksimab: 5 mg	20 ml	C		–
Infusjonsvæske, oppløsning	Cetuksimab: 5 mg	100 ml	C		11 593,40
Infusjonsvæske, oppløsning	Cetuksimab: 5 mg	20 ml	C		2 347,70

Erbitux Merck
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, oppløsning	Cetuksimab: 5 mg	100 ml	C		–

L2.3.1.2. Panitumumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Humant monoklonalt IgG2-antistoff som bindes til ekstracellulært domene av epidermal vekstfaktor (EGF)-reseptor. Binding av EGF-reseptorligander blokkeres, og aktivering av og nedstrøms signalering fra reseptoren hemmes. Dette vil hemme cellevekst og indusere apoptose i tumorceller som uttrykker EGF-reseptor. Klinisk effekt sees i svulster som ikke har aktiverende mutasjoner i genet som koder for signalmolekylet KRAS.

Farmakokinetikk
Ikke-lineær farmakokinetikk. Halveringstiden er ca. 7,5 dager ved anbefalt doseregime.

Indikasjoner
Metastatisk kolorektalkarsinom, med ikke-mutert (villtype) KRAS, når kjemoterapiregimer med fluoropyrimidin, oksaliplatin og irinotekan har sviktet.

Dosering og administrasjon
Panitumumab gis intravenøst. Anbefalt dose er 6 mg/kg kroppsvekt én gang hver annen uke.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Vanligste bivirkninger er hudreaksjoner, i form av aknelignende utslett, tørr hud og kløe. Andre vanlige bivirkninger er gastrointestinale forstyrrelser som diaré, obstipasjon, kvalme og oppkast. Hypomagnesemi sees også hyppig, hos opptil 1/3 av pasientene i kliniske studier.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig risiko for teratogen effekt. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Immunglobuliner utskilles i morsmelk. Tilbakeholdenhet anbefales pga. virkningsmekanismen.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Forsiktighetsregler
Panitumumab skal seponeres ved alvorlige hudreaksjoner og ved plutselig oppståtte eller forverrede lungesymptomer. Pasientene bør overvåkes for hypomagnesemi og medfølgende hypokalsemi før og under behandling.

Kontraindikasjoner
Interstitiell pneumonitt eller lungefibrose.

Vectibix Amgen Europe B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Panitumumab: 20 mg	20 ml	C		18 829,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Panitumumab: 20 mg	5 ml	C		4 734,60

L2.3.1.3. Trastuzumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human HER2, som er en koreseptor for vekstfaktorer i epidermal vekstfaktor (EGF)-familien. Trastuzumab hemmer proliferasjon og utløser ev. celledød i tumorceller som overuttrykker HER2. Det er også holdepunkter for synergisme mellom effektene av trastuzumab og kjemoterapi.

Farmakokinetikk
Doseavhengig farmakokinetikk. Halveringstid ca. 6 dager (1–32 dager).

Indikasjoner
Brystkreft, som adjuvant behandling i ett år (gitt hver 3. måned) ved overuttrykk av HER2-reseptor. Trastuzumab-behandlingen starter etter avsluttet fire adjuvante kurer FEC100. Palliativ behandling av metastatisk brystkreft der det er påvist overuttrykk av HER2 i tumorcellene. Metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk. Under klinisk utprøving også ved andre tumorformer.

Dosering og administrasjon
Initialt 4 mg/kg kroppsvekt, deretter 2 mg/kg ukentlig. Gis som intravenøs infusjon.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
I tilslutning til infusjonen, mest uttalt de første gangene, kan det komme hypersensitivitetsreaksjoner med feber, tretthet, hodepine, myalgi og artralgi, kvalme, diaré og urtikaria/utslett. I sjeldne tilfeller utvikles et mer dramatisk anafylaktisk bilde med angioødem, bronkospasme og blodtrykksfall. Den vanligste alvorlige bivirkningen er utvikling av kardiomyopati med hjertesvikt.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Amming bør unngås pga. virkningsmekanismen.

Forsiktighetsregler
Pasientene må overvåkes under, og de første timene etter, infusjonen.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2017) om nødvendigheten av hjerteovervåkning

Kontroll og oppfølging
Kontroll av hjertets funksjon før og under behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon.

Metodevurdering
Trastuzumab (Herceptin): Til behandling av ventrikkelkreft

Trastuzumab (Herceptin) Til subkutan injeksjon: Til behandling av brystkreft

Herceptin Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Trastuzumab: 600 mg	5 ml	C	h	18 479,90
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trastuzumab: 150 mg	150 mg	C		6 169,50

Kanjinti Amgen Europe B.V. (2)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trastuzumab: 150 mg	150 mg	C		6 169,50

Trazimera Pfizer Europe MA EEIG (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trastuzumab: 150 mg	150 mg	C		6 169,50
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trastuzumab: 420 mg	420 mg	C		17 209,20

L2.3.1.4. Trastuzumab emtansin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper

Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Trastuzumab emtansin er et antistoff-legemiddelkonjugat rettet mot HER2. Trastuzumab, rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human HER2 (se L2.3.1.3Trastuzumab), er kovalent bundet til mikrotubulihemmeren mertansin (DM1) via en stabil tioeterbinding, MCC. Emtansin refererer til MCC-DM1-komplekset. Etter binding til HER2 gjennomgår trastuzumab emtansin reseptormediert internalisering og lysosomal degradering, med frigjøring av cytotoksiske katabolitter som inneholder DM1. Trastuzumab emtansin virker både som trastuzumab (hemmer proliferasjon og utløser celledød i tumorceller som overuttrykker HER2) og DM1 (binder tubulin og hemmer tubulinpolymerisering, med påfølgende hemming av cellecyklus og induksjon av celledød).

Farmakokinetikk

Trastuzumab emtansin nedbrytes ved proteolyse i cellulære lysosomer. DM1 metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Halveringstiden for trastuzumab emtansin er ca. 4 dager.

Indikasjoner

HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere er behandlet med trastuzumab og et taxan.

Dosering og administrasjon

Anbefalt dose er 3,6 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, administrerert intravenøst over 30-90 minutter.

Overdosering

Fra kap G12

Bivirkninger

Vanlige bivirkninger er blødning (inkl. neseblødning), økte transaminaser, tretthet, muskel- og skjelettsmerter og hodepine. De vanligste alvorlige bivirkningene er feber, trombocytopeni, oppkast, magesmerter, kvalme, forstoppelse, diare, og dyspné. Venstre ventrikkeldysfunksjon, pneumonitt, portal hypertensjon, perifer nevropati og hypersensitivitetsreaksjoner forekommer.

Graviditet, amming

Graviditet: Emtansin antas å være teratogent, i likhet med trastuzumab. *Amming:* Opplysninger mangler. Se monoklonale antistoffer M (G8.1.13).

Forsiktighetsregler

Unngå forveksling med trastuzumab. Undersøkelse av hjertefunksjon bør utføres før oppstart og i løpet av behandlingen. Leverfunksjonen og antall blodplater bør monitoreres før hver dose. Interstitiell lungesykdom er en sjelden men alvorlig komplikasjon som kan gi akutt lungesviktsyndrom med fatalt utfall. Symptomer og tegn som dyspné, hoste, utmattelse og lungeinfiltrater må følges opp nøye. DM1 metaboliseres av CYP3A4. Sterke CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og vorikonazol) kan derfor gi økt toksisitet av DM1.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Trastuzumabemtansin (Kadcyla) - Forslag 1: Andrelinjebehandling av HER2-postitiv brystkreft.

Trastuzumabemtansin (Kadcyla) - Forslag 2: Andrelinjebehandling av HER2-postitiv brystkreft.

Trastuzumabemtansin (Kadcyla) - II: Til bruk etter pertuzumab(Perjeta)-behandling ved brystkreft

Kilder
Trastuzumab emtansin Trastuzumab emtansin

Kadcyla Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trastuzumabemtansin: 100 mg	100 mg	C		20 411,60
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Trastuzumabemtansin: 160 mg	160 mg	C		32 515,90

L2.3.1.5. Pertuzumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Pertuzumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff mot human epidermal vekstfaktor (HER)2. Ved binding blokkeres homo- og heterodimerisering av HER2 med reseptorer i epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-familien. Hemming av nedstrøms signalveier gir redusert cellevekst og apoptose. I tillegg stimulerer pertuzumab antistoff-mediert cellulær cytotoksisitet. Pertuzumab binder HER2 på en annet sted enn trastuzumab, og pertuzumab og trastuzumab hemmer tumorvekst synergistisk in vitro og in vivo.

Farmakokinetikk
Lineær farmakokinetikk, halveringstiden er ca. 18 dager.

Indikasjoner
Tidlig brystkreft: Til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved neoadjuvant behandling av voksne med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved adjuvant behandling av voksne med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall (høy risiko definert som lymfeknute-positiv eller hormonreseptor-negativ sykdom).

Metastatisk brystkreft: Til bruk i kombinasjon med trastuzumab og docetaksel hos voksne med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Dosering og administrasjon
Vanlig startdose er 840 mg, administrert intravenøst over 60 minutters, etterfulgt hver tredje uke av en vedlikeholdsdose på 420 mg, administrert over 30 til 60 minutter.

Overdosering
Fra kap G12

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er anemi, febril nøytropeni, trombocytopeni, blødning (inkl. neseblødning), oppkast, magesmerter, kvalme, forstoppelse, diare, dyspné, tretthet, muskel- og skjelettsmerter og hodepine. Venstre ventrikkeldysfunksjon, transaminasestigning, perifer nevropati, hypersensitivitetsreaksjoner og pneumonitt forekommer også.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide er begrenset. Virkningsmekanismen tilsier at pertuzumab ikke bør brukes av gravide *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Immunglobuliner (IgG) utskilles i morsmelk. Tilbakeholdenhet anbefales pga. en mulig effekt på immunsystemet.

Forsiktighetsregler
Venstre ventrikkels ejeksjonfraksjon skal kartlegges før oppstart av behandling og hver tredje syklus. Overvåkning av pasienten under og første time etter behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Pertuzumab (Perjeta) - Forslag 1: Førstelinjebehandling av brystkreft.

Pertuzumab (Perjeta) - Forslag 2: Førstelinjebehandling av brystkreft.

Pertuzumab (Perjeta). II: Neoadjuvant behandling av tidlig stadium brystkreft.

Pertuzumab (Perjeta) III: Kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft

Kilder
Pertuzumab Pertuzumab

Perjeta Roche Registration GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pertuzumab: 420 mg	14 ml	C		29 503,60

L2.3.1.6. Pertuzumab og trastuzumab

Publisert: 17.01.2024

Generelt
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Se SPC.

Phesgo Roche Registration GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Pertuzumab: 600 mg Trastuzumab: 600 mg	10 ml	C	h	52 689,90
Injeksjonsvæske, oppløsning	Pertuzumab: 1200 mg Trastuzumab: 600 mg	15 ml	C	h	91 850,50

L2.3.1.7. Amivantamab

Publisert: 27.03.2023

Egenskaper
Se også Immunmodulerende immunglobuliner (L18.4)

Monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster vha. rekombinant DNA-teknologi.

Virkningsmekanisme Lavfukose, helhumant IgG1-basert EGFR-MET bispesifikt antistoff med immuncelleaktiverende effekt som retter seg mot tumorer med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner. Bindes til det ekstracellulære området til EGFR og MET. Forstyrrer EGFR- og MET-

signaleringsfunksjonene ved å blokkere ligandbinding og øke nedbryting av EGFR og MET. Forebygger dermed tumorvekst og -utvikling. Ved tilstedeværelse av EGFR og MET på overflaten til tumorcellene, kan immuneffektorceller, som NK-celler og makrofager, også rette seg mot disse cellene for å destruere dem via hhv. antistoffavhengig cytotoksisitet (ADCC) og trogocytose.

Farmakokinetikk

Halveringstid er 15,7 dager (26% CV) etter administrering av anbefalt dose som monoterapi. *Terapeutisk serumkonsentrasjon* AUC1 uke øker proporsjonalt over doseområdet 350-1750 mg. Etter administrering ved anbefalt dose og plan, var gjennomsnittlig serum AUC1 uke ca. 2,9 × høyere etter 5. dose, etter ukentlig dosering, sammenlignet med 1. dose. *Steady state* ble oppnådd etter ca. 2 måneder ved dosering hver 2. uke (innen 9. infusjon) ved 1050 mg, og gjennomsnittlig serum AUC1 uke var ca. 2,4 × høyere ved steady state sammenlignet med 1. dose.

Indikasjoner

Som monoterapi for behandling av voksne med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20-innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes.

Dosering og administrasjon

Spesialistoppgave, se SPC.

Premedisinering Før infusjon (uke 1, dag 1 og 2) skal antihistaminer, antipyretika og glukokortikoider gis for å redusere risikoen for Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (se tabell 4 på side 4 i SPC). For påfølgende doser må antihistaminer og antipyretika gis, mens antiemetika skal gis etter behov. Se tabell 4 i SPC for doseringsplan for premedisinering.

Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen.

Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter fortynning: Kun til engangsbruk. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 10 timer ved 15-25°C i romlys. Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold.

Tilberedning/håndtering Fortynnes før bruk vha. aseptisk teknikk, se pakningsvedlegget. Infusjonsposer må være av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblanding (PP+PE). Undersøkes visuelt mht. partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes ved misfarging/synlige partikler.

Administrering Fortynnet oppløsning gis i.v. ved bruk av infusjonssett med flytregulator og sterilt, ikke-pyrogent in-line-filter av polyetersulfon med lav proteinbinding (PES) (porestørrelse 0,22 eller 0,2 µm). Administreringsssettet må være enten polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE. Skal ikke gis samtidig med andre legemidler i samme i.v. slange. Fortynnet oppløsning skal gis innen 10 timer (inkl. infusjonstid) ved romtemperatur (15-25°C) og i romlys. Pga. hyppige IRR ved 1. dose skal infusjonen gis via perifer vene i uke 1 og uke 2. Kan gis via sentral vene de påfølgende ukene, når risikoen for IRR er lavere. Den innledende dosen skal gis i delte doser i uke 1, dag 1 og 2. Det anbefales å klargjøre den 1. dosen så nær opptil administreringen som mulig, for å maksimere sannsynligheten for at infusjonen kan fullføres i tilfelle IRR. Infusjonshastighet: Etter fortynning skal infusjonen gis i.v. ved infusjonshastighet som angitt i tabell 5 side 5 i SPC. Se samme tabell for infusjonshastigheter for administrering av amivantamab.

Overdosering

Ingen maks. tolerert dose er fastsatt i en klinisk studie der pasienter fikk opptil 1750 mg i.v.

Behandling Amivantamabbehandling stoppes. Pasienten bør overvåkes for ev. bivirkningstegn, og egnede generelle støttetiltak bør iverksettes umiddelbart inntil klinisk toksisitet er redusert/har opphørt.

Bivirkninger

Svært vanlige: Diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, stomatitt, fatigue (inkl. asteni), ødem, kløe, negletoksisitet, tørr hud, utslett, økt ALAT, ALP og ASAT. Myalgi, svimmelhet (inkl. svimmelhet ved anstrengelse og vertigo), infusjonsrelatert reaksjon (IRR), hypoalbuminemi, hypokalsemi, redusert appetitt.

Se SPC pkt 4.8 for utdypende.

Graviditet, amming

Graviditet Ingen data for å vurdere risiko ved bruk under graviditet. Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført. Bruk av EGFR- og MET-hemmende molekyler hos drektige dyr viste økt forekomst av svekket embryoføtal utvikling, embryoletalitet og abort. Basert på denne virkningsmekanismen og funn i dyremodeller, kan

amivantamab gi fosterskade. Bør ikke brukes under graviditet, med mindre fordel for mor oppveier potensiell risiko for fosteret. Hvis pasienten blir gravid under behandlingen, skal hun informeres om potensiell risiko for fosteret. Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Amming Utskillelse i morsmelk er ukjent. IgG utskilles i morsmelk de første dagene etter fødsel, og reduseres til lave konsentrasjoner etter kort tid. Risiko for barn som ammes i denne korte perioden etter fødsel kan ikke utelukkes, selv om IgG trolig nedbrytes i mage-tarmkanalen til barnet som ammes og ikke absorberes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Fertilitet Ingen data om effekt på human fertilitet. Effekt på fertilitet hos hann- og hunndyr er ikke vurdert i dyrestudier.

Forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR): IRR = hoste, frysninger, feber, flushing, hodepine, følelse av stor tunge eller trang hals, dyspné, BT-fall. Se SPC Dosering. Infusjonen skal avbrytes ved første tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner. Ytterligere støttende legemidler, f.eks. ytterligere glukokortikoider, antihistamin, antipyretika og antiemetika, skal administreres som klinisk indisert (se pkt. 4.4 i SPC).

?! *Grad 1–3 (mild–alvorlig)*: Når symptomene opphører, skal infusjonen gjenopptas med 50 % av den forutgående hastigheten. Hvis det ikke er andre symptomer, kan hastigheten økes i henhold til den anbefalte infusjonshastigheten (se tabell 5 i SPC). Samtidige legemidler skal administreres ved neste dose (se tabell 4 i SPC).

?! *Residiverende grad 3 eller grad 4 (livstruende)*: Seponer amivantamab permanent.

Interstitiell lungesykdom (ILD): ILD eller ILD-lignende bivirkninger (som pneumonitt) er sett. Pasienten skal overvåkes mtp. symptomer som kan indikere ILD/pneumonitt (f.eks. dyspné, hoste, feber). Ved symptomer skal behandlingen midlertidig avbrytes i påvente av at symptomene undersøkes. Mistenkt ILD eller ILD-lignende bivirkninger skal vurderes, og egnet behandling skal iverksettes etter behov. Ved bekreftet ILD eller ILD-lignende bivirkninger skal preparatet seponeres permanent.

Reaksjoner i hud og negler: Utslett (inkl. akneiform dermatitt), kløe og tørr hud er sett. Soleksponering skal begrenses under og i 2 måneder etter behandling. Beskyttende klær og bruk av bredspektret UVA/UVB-solfaktor tilrådes. Alkoholfri mykgjørende krem anbefales på tørre områder. Ved hudreaksjoner bør topikale kortikosteroider og topikale og/eller orale antibiotika gis. Ved hendelser grad 3 eller dårlig tolererte hendelser grad 2 bør også systemisk antibiotika og orale steroider gis. Pasienter med alvorlig utslett som har atypisk utseende eller fordeling eller manglende bedring innen 2 uker, skal straks henvises til dermatolog. Preparatet skal dosereduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres permanent basert på alvorlighet, se SPC Dosering.

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er sett. Ved bekreftet TEN skal preparatet seponeres.

Øyelidelser inkl. keratitt: Er sett. Pasienter med tiltakende øyesymptomer skal straks henvises til oftalmolog, og skal avbryte kontaktlinsebruk inntil symptomene er vurdert. For doseendring ved øyelidelse grad 3 eller 4, se SPC Dosering.

Hjelpestoffer: Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium pr. dose, og er så godt som natriumfritt. Kan fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning. Dette må tas i betraktning ved kontrollert natriumdiett.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger.

Interaksjoner

Se SLV interaksjonssøk for L01FX18 (amivantamab).

Metodevurdering

Amivantamab (Rybrevant)

Kilder

SPC Rybrevant.

Rybrevant Janssen-Cilag International N.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Amivantamab: 350 mg	7 ml	C		17 580,-

L2.3.2. Monoklonale antistoffer mot VEGF-familien

Publisert: 21.06.2021

L2.3.2.1. Aflibercept

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Aflibercept er et rekombinant fusjonsprotein som består av vaskulær endotel vekstfaktor (VEGF)-bindende deler av human VEGF-reseptor-1 og -2 og Fc-delen av human IgG1. Aflibercept hemmer angiogenese ved å binde VEGF-A, VEGF-B og placental vekstfaktor (PGF). Prekliniske og kliniske data viser hemning av tumorvekst og metastasering.

Farmakokinetikk
Aflibercept elimineres både ved binding til VEGF og metabolisme ved proteolyse. Halveringstiden er doseavhengig og varierer fra 2 til 6 dager.

Indikasjoner
- Ved metastatisk kolorektalkreft i kombinasjon med irinotekan/fluorouracil/folinat (FOLFIRI). - Ved neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne. Nedsatt syn som skyldes makulaødem etter okklusjon av netthinnens sentralvene (CRVO).

Dosering og administrasjon
- *Kolorektalkreft:* Aflibercept infusjonskonsentrat (Zaltrap) er kun til bruk for intravenøs infusjon. Anbefalt dosering er 4 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon i løpet av en time, etterfulgt av FOLFIRI-regimet. Behandlingen gjentas hver 2. uke. - *AMD og makulaødem etter venøs okklusjon:* Aflibercept injeksjonsvæske (Eylea) er kun til bruk for intravitreal injeksjon. Anbefalt dose 2 mg aflibercept (tilsvarer 50 µl Eylea). Behandling initieres med 1 injeksjon per måned i 3 påfølgende måneder, deretter ev. 1 injeksjon med minst 1 måneds intervall. Gis av øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1)

Bivirkninger
- *Intravenøs infusjon:* Nøytropeni, diaré, hypertensjon, leukopeni, stomatitt, utmattelse, proteinuri og asteni. Også økt risiko for blødninger, gastrointestinale perforasjoner, fistler og tromboemboliske hendelser. Redusert sårtilheling. Hypersensitivitetsreaksjoner forekommer. - *Intravitreal injeksjon:* Vanligst er konjunktivalblødning, øyesmerter, glasslegemeløsning, katarakt, flytende flekker i synsfeltet og økt intraokulært trykk. Ev. alvorlige bivirkninger som bakteriell endoftalmitt, netthinneløsning og traumatisk katarakt vil være knyttet til selve injeksjonsprosedyren.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Systemisk eksponering etter lokal applikasjon i øyet er lav. Ved systemisk bruk: Virkningsmekanismen tilsier risiko for skadelige effekter på fosteret. Det anbefales å bruke sikker prevensjon i 6 måneder etter seponering. *Amming:* Systemisk bruk hos ammende frarådes pga. virkestoffets toksisitet.

Forsiktighetsregler
- *Intravenøs infusjon:* Pasienten bør overvåkes med tanke på bivirkninger som nøytropeni, proteinuri, blødning, perforasjon og tromboemboliske hendelser. Seponeres midlertidig minst fire uker før elektiv kirurgi. - *Intravitreal injeksjon:* Ved minste mistanke om endoftalmitt eller netthinneløsning må pasienten straks undersøkes av øyelege.

Kontraindikasjoner
- *AMD og makulaødem etter venøs okklusjon:* Aktiv eller mistenkt okulær eller periokulær infeksjon. Aktiv alvorlig intraokulær betennelse. Infusjonskonsentrat til oftalmisk/intravitreal bruk pga. hyperosmotiske egenskaper.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. *Ved intravenøs infusjon*: Prevensjon

Metodevurdering
Aflibercept (Zaltrap): Andrelinjebehandling av kolorektalkreft, i kombinasjon med FLIRI (5-fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinat)

Kilder
Aflibercept Aflibercept

L2.3.2.2. Bevacizumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Humanisert, monoklonalt antistoff mot vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Binding av antistoffet nøytraliserer den biologiske aktiviteten av VEGF, reduserer vaskularisering av tumorvev og hemmer derved tumorvekst.

Farmakokinetikk
Farmakokinetiske data varierer med kjønn, kroppsvekt og tumorbyrde. Halveringstiden er tofasisk: Initialt ca. 1,5 dag, terminalt ca. 20 dager.

Indikasjoner
Metastaserende kolorektal kreft, i kombinasjonsbehandling (med intravenøst fluorouracil/folinat eller intravenøst fluorouracil/folinat/irinotekan), metastatisk brystkreft, ikke-operabel avansert metastatisk eller residiverende ikke-småcellet lungekreft, nyrecellecancer, epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder og primær peritonealkreft.

På *ikke-godkjent indikasjon* har preparatet også vært brukt til intravitreal injeksjon ved behandling av subretinale neovaskulære membraner (CNV), spesielt ved eksudativ, aldersrelatert makulopati (AMD), hvor hemning av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) reduserer angiogenese og eksudasjon. Brukes på ikke-godkjent indikasjon også mot retinal karproliferasjon ved diabetisk retinopati og karproliferasjon i øyebunn, iris og kammervinkel etter gjennomgått sentralvenetrombose. Har også vært aktuelt ved hereditær hemorrhagsk telangiektasi (Mb Osler).

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur.

Se L7.1 Innledning Administrasjon 2. avsnitt Administrasjon (L7.1) .

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Se spesiallitteratur. Se Statens legemiddelverk, oppdatert preparatomtale (Avastin): http://www.legemiddelverket.no/

Graviditet, amming
Graviditet: Kontraindisert ved graviditet. Teratogent i forsøksdyr. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon i minst 6 måneder etter seponering. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Se G7.1 B (G7.1.2) og G8.1 B (G8.1.2).

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Bevacizumab (Avastin): Behandling ved avansert livmorhalskreft og ved tilbakefall av livmorhalskreft

Alymsys Mabxience Research SL
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	4 ml	C		3 598,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	16 ml	C		13 445,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	4 ml	C		3 598,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	16 ml	C		13 445,70

Avastin Roche Registration GmbH

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	16 ml	C		13 445,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	4 ml	C		3 598,80

Aybintio Samsung Bioepis NL B.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	4 ml	C		3 581,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Bevacizumab: 25 mg	16 ml	C		13 380,20

L2.3.2.3. Ramucirumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Humant IgG1 monoklonalt antistoff produsert vha. rekombinant DNA-teknologi. Humant reseptor-målrettet antistoff som spesifikt binder VEGF-reseptor 2 og blokkerer binding av VEGF-A, VEGF-C og VEGF-D. Hemmer ligandstimulert aktivering av VEGF-reseptor 2 og nedstrøms signalkomponenter, inkl. p44/p42 mitogenaktiverte proteinkinaser, noe som nøytraliserer ligandindusert proliferasjon og migrering av humane endotelceller.

Farmakokinetikk
Halveringstid: 15 dager. *Metabolisme*: Ikke undersøkt. Antistoffer nedbrytes hovedsakelig ved katabolisering.

Indikasjoner
Kombinasjonsterapi med paklitaksel til behandling av voksne med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi. Monoterapi med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- eller fluoropyrimidinkjemoterapi hvor kombinasjon med paklitaksel ikke er egnet.

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Alvorligst er gastrointestinal perforasjon, alvorlig gastrointestinal blødning og arterielle tromboemboliske hendelser.

Kombinasjonsterapi: Svært vanlige (≥1/10): Nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni. Gastrointestinal blødning, stomatitt, diaré. Hypertensjon inkl. hypertensiv kardiomyopati. Neseblødning. Proteinuri. Hypoalbuminemi. Fatigue/asteni, perifere ødemer.

Monoterapi: Svært vanlige (≥1/10): Magesmerter, diaré. Hypertensjon. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hodepine. Hypokalemi, hyponatremi.

Behandlingen bør seponeres minst 4 uker før planlagt kirurgi.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Anti-angiogene egenskaper antas å kunne ha negativ effekt på utvikling av morkake og foster.. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Se G7.1 og G8.1.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Ramucirumab (Cyramza). I: Behandling av avansert magekreft eller adenokarsinom i overgang mellom magesekk og spiserør

Ramucirumab (Cyramza). II: Andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft

Ramucirumab (Cyramza). III: Andrelinjebehandling av metastatisk tykk- og endetarmskreft (kolorektalkreft)

Cyramza Eli Lilly Nederland B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Ramucirumab: 10 mg	50 ml	C		34 753,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Ramucirumab: 10 mg	10 ml	C		6 979,80

L2.3.3. Monoklonale antistoffer mot GD2, CD19, CD20 og CD22

Publisert: 21.06.2021

L2.3.3.1. Dinutuksimab beta

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Dinutuksimab beta er et kimært monoklonalt IgG1-antistoff som er spesielt rettet mot karbohydratdelen av disialogangliosid 2 (GD2) som overuttrykkes på nevroblastomceller.

Dinutuksimab beta binder seg til nevroblastomceller som uttrykker GD2 og utøver antitumoreffekt ved å induserer komplementavhengig cytotoksisitet (CDC) og antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC). Nevrotoksisitet assosiert med dinutuksimab beta skyldes sannsynligvis interaksjon mellom dinutuksimab beta og GD2-antigenet på overflaten av perifere nervefibre og myelin.

Klinisk effekt, se side 11 i SPC.

Farmakokinetikk
Se SPC.

Indikasjoner
Til behandling av høyrisiko nevroblastom hos pasienter fra 12 måneders alder og eldre som tidligere har fått induksjonskjemoterapi og oppnådde minst delvis respons, etterfulgt av myeloablativ behandling og stamcelletransplantasjon, samt pasienter med tidligere tilbakefall av nevroblastom eller behandlingsrefraktært nevroblastom med eller uten rester av sykdom. Før behandling av tilbakefall av nevroblastom skal eventuell sykdom som utvikler seg aktivt, stabiliseres ved andre relevante tiltak. Hos pasienter med tidligere tilbakefall av sykdom / refraktær sykdom og hos pasienter som ikke har oppnådd en fullstendig respons etter førstelinjebehandling, skal dinutuksimab beta kombineres med interleukin-2 (IL-2). Se SPC.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Behandling med dinutuksimab beta gis i 5 fem påfølgende behandlingsrunder. Hver behandlingsrunde er 35 dager.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er infeksjoner, anemi, overfølsomhetsreaksjoner, væskeretensjon og hodepine. Se SPC side 8 for utfyllende informasjon.

Graviditet, amming
Graviditet: Det finnes ingen data fra behandling av gravide. Det finnes ingen data fra dyrestudier med hensyn på teratogenisitet eller embryotoksisitet. Disialogangliosid 2 (GD2) uttrykkes i nervevev, spesielt under embryoføtal utvikling. Dinutuksimab beta kan krysse morkaken og kan derfor forårsake fosterskade ved administrering til gravide og skal ikke brukes ved graviditet.

Amming: Det finnes ingen data fra behandling av ammende. Det er ukjent om dinutuksimab beta blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved behandling med dinutuksimab beta og i 6 måneder etter den siste dosen.

Fertilitet: Om dinutuksimab beta påvirker fertilitet hos mennesker er ikke kjent. Det har ikke blitt utført dedikerte fertilitetsstudier på dyr, men det ble ikke observert negative effekter på reproduksjonsorganer i toksisitetsstudier utført på marsvin og cynomolgus-aper. Dinutuksimab beta skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon. Det anbefales at kvinner som kan bli gravide, bruker prevensjon i 6 måneder etter at behandlingen med dinutuksimab beta er seponert.

Forsiktighetsregler
Nevropatisk smerte oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen og premedisinering med analgetika, inkludert intravenøse opioider, før hver infusjon av dinutuksimab beta er nødvendig. Trippelterapi, inkludert ikke-opioide analgetika (i henhold til retningslinjer fra WHO), gabapentin og opioider, anbefales for smertebehandling. Den individuelle dosen varierer i stor grad. Se SPC.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Dinutuximab beta (Qarziba) : Behandling av høyrisiko nevroblastom. Beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder (17.06.2019): 1. Dinutuximab beta (Qarziba) kan innføres til behandling av høyrisiko nevroblastom og residiverende/refraktært nevroblastom.

Qarziba EUSA Pharma (Netherlands) BV
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Dinutuksimab beta: 4.5 mg	20 mg	C		105 055,60

L2.3.3.2. Ofatumumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 17.01.2024

Egenskaper
Ofatumumab er et humant monoklonalt IgG1-antistoff som binder seg til CD20, et transmembrant fosfoprotein uttrykt på alle B-lymfocytter inkludert B-celletumorer. Binding til CD20 fører til komplementavhengig cytotoksisitet med lysis av cellene. I tillegg vil binding av ofatumumab indusere celledød gjennom antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet.

Farmakokinetikk
Ofatumumab elimineres på to måter, en targetuavhengig måte som andre IgG-molekyler og en targetavhengig måte hvor molekylet bindes til B-celler. En rask og vedvarende reduksjon i CD20+ B-celler etter den første infusjonen gir redusert antall celler tilgjengelig for antistoffbinding. Derfor øker halveringstiden fra første til senere infusjoner, i gjennomsnitt fra 1,3 dager etter første infusjon til 14 dager etter tolvte infusjon.

Indikasjoner
Ubehandlet, residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (ATC: L01XC10). For status i Norge, se Metodevurdering nedenfor.

I USA og EU er ofatumumab Kesimpta® (ATC: L04AA52) godkjent for behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). For status i Norge, se Metodevurdering nedenfor.

Dosering og administrasjon
Ofatumumab gis intravenøst. Anbefalt dosering er 300 mg ved første infusjon og 2000 mg ved senere infusjoner, med åtte ukentlige og deretter fire månedlige infusjoner.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er infeksjoner, særlig øvre og nedre luftveisinfeksjoner, og nøytropeni. Infusjonsreaksjoner, oftest milde, er hyppige, spesielt ved de første infusjonene. Infusjonsreaksjoner kan inkludere anafylaktiske hendelser, kardiologiske hendelser, frysninger/stivhet, hoste, «cytokine release syndrome», diaré, dyspné, tretthet, rødming, hypertensjon, hypotensjon, kvalme, smerte, feber, utslett og urtikaria.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Immunglobuliner utskilles i morsmelk. Tilbakeholdenhet anbefales pga. mulig effekt på immunsystemet.

Forsiktighetsregler
Infusjonsreaksjonene kan reduseres med premedisinering med glukokortikoider, antihistaminer og analgetika. Risiko for tumorlysesyndrom.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2014) om risiko for alvorlige og dødelige infusjonsreaksjoner.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Ofatumumab (Arzerra). I: Til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Ofatumumab (Arzerra). I. Ny vurdering: Behandling ved refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Ofatumumab (Arzerra). II: Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Ofatumumab (Arzerra) - III: Behandling av voksne med tilbakevendende kronisk lymfatisk leukemi i kombinasjon med fludarabin og syklofosfamid

Ofatumumab (Kesimpta) - Indikasjon IV: Multippel sklerose - Behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). ID2020_066

Arzerra Novartis Europharm Limited (1)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske	Ofatumumab: 20 mg	3×5 ml	C		6 614,90
Konsentrat til infusjonsvæske	Ofatumumab: 20 mg	50 ml	C		21 964,90

Kesimpta Novartis Ireland Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Injeksjonsvæske, oppløsning	Ofatumumab: 20 mg	0.4 ml	C	h	22 101,-

L2.3.3.3. Rituximab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 10.09.2022

Egenskaper
Kimært (humant/murint) monoklonalt, glykosylert IgG1 antistoff rettet mot antigenet CD20, et plasmamembranprotein spesifikt for B-lymfocyttforstadier og B-cellederiverte neoplasmer.

Farmakokinetikk
Doseavhengig farmakokinetikk. Serumkonsentrasjon er negativt korrelert med tumorbyrde. Halveringstid ca. 3 dager etter enkel infusjon, 8–20 dager etter gjentatte infusjoner. Farmakodynamisk effekt sees i flere måneder.

Indikasjoner
Rituximab kan benyttes som monoterapi hos pasienter med residiv av follikulært lymfom eller i kombinasjon med CVP/CHOP som førstelinjeterapi, samt som vedlikeholdsbehandling etter remisjon på CVP/CHOP med eller uten rituximab. Ved storcellet diffust B-cellelymfom er nå rituximab i kombinasjon med CHOP rutinebehandling. En forutsetning er at cellene uttrykker CD20. Rituximab i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær kronisk lymfatisk leukemi.

Pasienter med aktiv revmatoid artritt som ikke har respondert på, eller hvor det foreligger intoleranse overfor, anti-TNF-legemidler. Brukes ved organtransplantasjon mot sirkulerende antistoffer. Brukes også ved enkelte andre immunmedierte sykdommer hvor en antar at B-cellene spiller en viktig patogenetisk rolle (f.eks. ITP og Wegners granulomatose), samt pemfigus vulgaris.

Dosering og administrasjon
Ved revmatoid artritt: To infusjoner à 1000 mg intravenøst med 14 dagers mellomrom. Ny behandlingssyklus kan være aktuell etter 24 uker. Ved lymfom: Pasienter som har vist seg å tolerere intravenøs behandling, kan senere få rituximab administrert som subkutan injeksjon. Se forøvrig spesiallitteratur.

Anbefalte behandlingspauser ved elektive operative inngrep for rituksimab ved juvenil idiopatisk artrittJuvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt) (T17.1.4). Se side 2 tabell 1, Oslo Universitetssykehus, Revmatologisk avdeling. Nasjonal kompetansetjeneste for Barne- og ungdomsrevmatologi, sist revidert november 2020.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
I tilslutning til infusjonen, mest uttalt de første gangene, kan det komme reaksjon med feber, tretthet, hodepine, myalgi og artralgi, kvalme, diaré og urtikaria/utslett; i sjeldne tilfeller utvikles et mer dramatisk anafylaktisk bilde med angioødem, bronkospasme og blodtrykksfall. DIC-syndrom er også beskrevet. Disse bivirkningene er mest vanlig ved behandling av maligne lidelser sekundært til tumorlyse.Det er rapportert om sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnson syndrom (SJS) ved bruk av rituximab hos pasienter med autoimmun sykdom.

Graviditet, amming
Graviditet: Klinisk erfaring begrenset. En må regne med placentapassasje og mulig tap av B-celler hos fosteret.
Amming: Minimal overgang til morsmelk. Norske kliniske retningslinjer tillater amming. Se: M (G8.1.13).

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Nye metoder, se Mabthera.

?!) Legemidler, inkludert off- label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved PPMS: Bruk ved primær-progressiv multippel sklerose
?!) Legemidler, inkludert off- label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS: Bruk ved relapserende remitte-rende multippel sklerose
?!) Rituksimab (Mabthera) Indikasjon II: Til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos voksne og hos barn (2-18år)
?!) Rituksimab (Mabthera) Indikasjon III: Legemiddel til behandling av pemfigus vulgaris

MabThera Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Rituksimab: 1400 mg	11.7 ml	C		18 920,10
Injeksjonsvæske, oppløsning	Rituksimab: 1600 mg	13.4 ml	C		27 509,70
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Rituksimab: 10 mg	50 ml	C		13 137,20
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Rituksimab: 10 mg	2×10 ml	C		5 262,10

Rixathon Sandoz GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Rituksimab: 10 mg	50 ml	C		13 137,20
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Rituksimab: 10 mg	2×10 ml	C		5 262,10

L2.3.3.4. Obinutuzumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti CD20-antistoff av isotypen IgG1. Bindes spesifikt til den ekstracellulære sløyfen av CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter, men ikke på bloddannende stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller andre normale vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen på obinutuzumab medfører høyere affinitet for FcγRIII-reseptorer på immunologiske effektorceller, som NK-celler, makrofager og monocytter, sammenlignet med antistoffer som ikke er glykomodifiserte.

Farmakokinetikk
Halveringstid ca. 30 dager. Obinutuzumab benevnt afutuzumab inntil 2009.

Indikasjoner

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL): Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose (se pkt. SPC 5.1). *Follikulært lymfom (FL):* Obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab hos pasienter som oppnår respons, er indisert for behandling av pasienter med tidligere ubehandlet avansert follikulært lymfom. Obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab, er indisert til behandling av pasienter med follikulært lymfom (FL) som ikke responderte eller som fikk progresjon under eller inntil 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime inneholdende rituksimab.

Dosering og administrasjon

Normaldosering: 6 behandlingssykluser à 28 dagers varighet. Syklus 1:1000 mg administrert over dag 1 og dag 2, og på dag 8 og dag 15. 2 infusjonsposer bør klargjøres til infusjonen på dag 1 og 2 (100 mg dag 1 og 900 mg dag 2). Dersom 1. pose administreres uten endring av infusjonshastighet eller avbrudd, kan 2. pose administreres på samme dag. Ved endring av infusjonshastighet eller avbrudd i løpet av 1. administrering, må den 2. posen gis påfølgende dag. Syklus 2-6: 1000 mg administrert på dag 1.

Profylakse og premedisinering mot tumorlysesyndrom og/eller infusjonsrelaterte reaksjoner: Se SPC.

Overdosering

Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger

Viktig er muligheten for hepatitt B reaktivering og progressiv multifokal encefalopati. Andre: Infusjonsreaksjon, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, preksi og hoste.

Forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner er hyppigste bivirkning og opptrer hovedsakelig under 1. infusjon. Forebyggende tiltak bør følges. *Tumorlysesyndrom* er rapportert og profylaktisk behandling skal gis.

Graviditet, amming

Graviditet: Ingen data. Bør ikke gis til gravide med mindre mulig fordel oppveier potensiell risiko. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i 18 måneder etter behandling. Dyrestudier tyder på at obinutuzumab krysser placenta. *Amming:* Dyrestudier har vist utskillelse i morsmelk. Kvinner bør rådes til å slutte å amme under og i 18 måneder etter avsluttet behandling. *Fertilitet:* Ingen spesifikke dyrestudier utført. Se G7.1 og G8.1.

Interaksjoner

Vaksinasjon med levende virusvaksiner er ikke anbefalt. Kombinasjon med klorambucil kan øke risikoen for nøytropeni. Se SLV interaksjonssøk.

Informasjon til pasient

Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering

Obinutuzumab (Gazyvaro): Til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). I kombinasjon med klorambucil.

Obinutuzumab (Gazyvaro): II: Obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av pasienter med tilbakefall av ritixumab refraktær follikulært lymfom

Obinutuzumab (Gazyvaro) III: Førstelinjebehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi

Kilder

Obinutuzumab Obinutuzumab

Gazyvaro Roche Registration GmbH

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Obinutuzumab: 25 mg	40 ml	C		41 706,20

L2.3.3.5. Inotuzumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Monoklonalt antistoff rettet mot CD22 kovalent bundet via syrelabil kobling til N-acetyl-γ-kalikeamicin-dimetylhydrazid. *Virkningsmekanisme:* Binder seg til celler som uttrykker CD22. Dette fører til internalisering via endoscytose og intracellulær frigjøring av N-acetyl-γ-kalikeamicin-dimetylhydrazid som er cytotoksisk. N-acetyl-γ-kalikeamicin-dimetylhydrazid induserer brudd i dobbelttrådet DNA, som igjen induserer cellesyklusarrest og apoptose.

Farmakokinetikk
Proteinbinding: Ca. 97% in vitro. *Halveringstid:* Ca. 12,3 dager ved slutten av syklus 4. Steady state oppnås ved syklus 4, ved anbefalt startdose på 1,8 mg/m2. *Metabolisme:* In vitro primært via ikke-enzymatisk reduksjon.

Indikasjoner
Monoterapi til voksne med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Voksne med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+), resisdiverende eller refraktær B-celle-prekursor ALL. Skal ha hatt behandlingssvikt med minst en tyrosinkinasehemmer. Se SPC.

Dosering og administrasjon
Før behandling skal det bekreftes CD22-positivitet > 0 %. Ved sirkulerende lymfoblaster anbefales cytoreduksjon med kombinasjon av hydroksyurea, steroider og/eller vinkristin til perifere blastceller er ≤10 000/mm3 før første dose. Premedisinering med kortikosteroid, antipyretikum og antihistamin anbefales før dosering. Gis i sykluser på 3-4 uker. Anbefalt behandlingsvarighet er 2 sykluser for pasienter som skal gjennomgå hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). En 3. syklus kan vurderes dersom komplett remisjon (CR) ikke oppnås, og der komplett remisjon oppnås med delvis hematologisk restitusjon (CRi) og ved minimal restsykdom (MRD) etter 2 sykluser. Inntil 6 behandlingssykluser kan gis til pasienter som ikke skal ha HSCT. Behandling skal seponeres dersom CR/CRi ikke oppnås innen 3 sykluser.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Bivirkninger
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni, anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerter, oppkast, diaré, kvalme, stomatitt, forstoppelse. Hjerte/kar: Blødning (inkl. CNS-blødning, blødning i øvre og nedre mage-tarmkanal, neseblødning). Infeksiøse: Infeksjon (inkl. sepsis og bakteriemi, soppinfeksjon, nedre luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, bakterieinfeksjon, virusinfeksjon, gastrointestinal infeksjon, hudinfeksjon). Lever/galle: Hyperbilirubinemi, økte transaminaser, økt γ-GT. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Redusert matlyst. Undersøkelser: Økt alkalisk fosfatase. Øvrige: Feber, fatigue, frysninger, infusjonsrelatert reaksjon. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Pancytopeni. Gastrointestinale: Ascites, abdominal distensjon. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: VOD/SOS (pre-HSCT). Stoffskifte/ernæring: TLS, hyperurikemi. Undersøkelser: Forlenget QT-intervall ved EKG, økt amylase, økt lipase.

Forsiktighetsregler
Levertoksisitet, inkl. alvorlig, livstruende og enkelte ganger dødelig, spesielt etter HSCT. *Myelosuppresjon/cytopenier*, kan være livstruende. *Tumorlysesyndrom*, *forlenget QT-intervall. Økninger i amylase og lipase* er rapportert, og verdiene bør overvåkes. *Immunisering:* Det anbefales å avstå fra vaksinering med levende virusvaksiner de siste 2 uker før og under behandling, samt fram til restitusjon av B-lymfocytter etter siste behandlingssyklus. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Moderat påvirkning pga. mulig fatigue under behandling. Forsiktighet anbefales.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen, selv om det trolig ikke vil være absorpsjon fra barnets mage-tarm-kanal. Se G7.1 og G8.1.

Interaksjoner
For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01X C26 - Cytotoksiske midler og vaksiner, levende og inaktiverte.

Ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er utført. QT-intervallet skal overvåkes ved kombinasjoner med legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet eller indusere torsades de pointes. Se SLV interaksjonssøk.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa): Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi

Kilder
Inotuzumab Inotuzumab

Besponsa Pfizer Europe MA EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Inotuzumabozogamicin: 1 mg	1 mg	C		115 938,90

L2.3.3.6. Blinatumomab

Publisert: 14.03.2023

Egenskaper
Binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av celler med B-lineært opphav, og til CD3 på overflaten av T-celler. Aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellereseptorkomplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler.

Farmakokinetikk
Halveringstid Voksne: Ca. 2,11 timer. Systemisk Cl ved kontinuerlig i.v. infusjon ca. 2,92 liter/time. Barn og ungdom: Ca. 2,19 timer. Cl ca. 1,88 liter/time/m2.

Terapeutisk serumkonsentrasjon hos voksne: For doser på 9 µg/dag og 28 µg/dag for behandling av residiv/refraktær ALL, er gjennomsnittlig Css hhv. 230 pg/ml og 612 pg/ml. Hos barn og ungdom: Ved de anbefalte dosene er gjennomsnittlig Css 162 og 533 pg/ml ved dosene på hhv. 5 og 15 µg/m2/dag.

Indikasjoner
?! Som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphiakromosom-positiv B-prekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg.
?! Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) ≥0,1%.
?! Som monoterapi til behandling av barn ≥1 år med Philadelphiakromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B prekursor ALL etter å ha mottatt minst 2 tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
?! Som monoterapi til behandling av barn ≥1 år med høyrisiko første residiv Philadelphiakromosom-negativ CD19-positiv B prekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.

De regionale helseforetakenes anbefalinger: Onkologiske og kolonistimulerende legemidler.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Infusjonsvæske. Merk SPC Tilberedning, håndtering og administrering.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger

Svært vanlige (≥1/10): Anemi, febril nøytropeni, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni, diaré, forstoppelse, kvalme, magesmerter, oppkast, feber, frysninger, infusjonsrelatert reaksjon, ødem, takykardi, utslett, cytokinfrigjøringssyndrom, infeksjoner (bakterie, virus, uspesifisert patogen), hypertensjon, hypotensjon, hoste, ryggsmerter, smerter i ekstremitene, hodepine, tremor, insomni, redusert immunglobulin og økte leverenzymer.

Se SPC for utdypende.

Forsiktighetsregler

Nevrologiske hendelser, inkl. med dødelig utgang, er sett. Nevrologisk undersøkelse av pasienten anbefales før behandlingsoppstart. Pasienten overvåkes klinisk for tegn/symptomer på nevrologiske hendelser (f.eks. skrivetest). Midlertidig avbrudd eller permanent seponering kan være nødvendig. Ved krampeanfall anbefales sekundærprofylakse med egnede antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam).

Infeksjoner: Pasienten skal overvåkes klinisk for tegn/symptomer på infeksjon. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering kan være nødvendig ved infeksjon.

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), se T2.1.3 Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (T2.1.3), og *infusjonsreaksjoner*: CRS, som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert, men har sjelden ført til seponering. Mediantiden til inntreden av CRS-hendelse er 2 dager. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn/symptomer. CRS er forbundet med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og kapillærlekkasjesyndrom (CLS). CLS skal behandles umiddelbart. Infusjonsreaksjonene oppstår vanligvis raskt og innen 48 timer etter 1. infusjon. Pasienten skal observeres nøye for infusjonsreaksjoner. Bruk av antipyretika (f.eks. paracetamol) anbefales for å redusere pyreksi de første 48 timene av hver behandlingssyklus. For å redusere risikoen for CRS er det viktig at den anbefalte startdosen brukes ved oppstart (syklus 1, dag 1-7). Midlertidig avbrudd eller permanent seponering kan være nødvendig.

Tumorlysesyndrom (TLS): TLS, som kan være livstruende eller dødelig, er sett. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn/symptomer, herunder kontroll av nyrefunksjon og væskebalanse, de første 48 timene etter 1. infusjon. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering kan være nødvendig. Nøytropeni og febril nøytropeni:

Nøytropeni og febril nøytropeni, inkl. livstruende tilfeller, er sett. Laboratorieparametre (inkl., men ikke begrenset til, antall hvite blodceller og absolutt antall nøytrofile) skal overvåkes rutinemessig under infusjonen, spesielt de første 9 dagene av 1. syklus.

Økte leverenzymer: Overvåkning av ALAT, ASAT, GGT og totalt bilirubinnivå i blodet skal gjøres før oppstart og under behandlingen, spesielt de første 48 timene i de 2 første syklusene. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering kan være nødvendig.

Pankreatitt: Livstruende og fatal pankreatitt er sett. Høydosebehandling med steroider kan i noen tilfeller ha medvirket til pankreatitten. Pasienten skal overvåkes for tegn/symptomer på pankreatitt. Pasientevalueringen kan bestå av fysisk undersøkelse, laboratorieevaluering av serumamylase og serumlipase og bildeundersøkelse av mageregionen. Midlertidig avbrudd eller permanent seponering kan være nødvendig.

Leukoencefalopati inkl. progressiv multifokal leukoencefalopati: Pga. risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) skal pasienten overvåkes for tegn/symptomer. Ved mistenkelige hendelser, skal konsultasjon hos nevrolog vurderes.

CD19-negativ residiv: CD19-negativ B-prekursor ALL er rapportert hos residiverende pasienter som mottar preparatet. Vær spesielt nøye med vurderingen av CD19-uttrykk ved tidspunktet for testing av benmarg. Bytte av opphav fra ALL til akutt myeloid leukemi (AML): Bytte av opphav fra ALL til AML er sjeldent rapportert blant residiverende pasienter som mottar preparatet, inkl. pasienter uten immunfenotypiske og/eller cytogenetiske avvik ved innledende diagnose. Alle residiverende pasienter må overvåkes for eksisterende AML.

Immuniseringer: Vaksinasjon med levende virus anbefales ikke de siste 2 ukene før behandlingsoppstart, under behandling og frem til B-lymfocytter er innenfor normale grenseverdier etter siste behandlingssyklus.

Hypogammaglobulinemi: Eldre med MRD-positiv ALL kan ha økt risiko for hypogammaglobulinemi under behandling, og overvåkning av immunglobulinnivåene anbefales.

Bilkjøring og bruk av maskiner: Blinatumomab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forvirring og desorientering, koordinasjon- og balanseforstyrrelser, risiko for krampeanfall og bevissthetsforstyrrelser kan forekomme. Pga. potensialet for nevrologiske hendelser, skal pasienten avstå fra å kjøre, delta i risikofylte aktiviteter eller aktiviteter som å kjøre eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner. Pasientene må advares om at de kan oppleve nevrologiske hendelser.

Graviditet, amming

Graviditet Data mangler. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og opptil 48 timer etter behandling med blinatumomab. Skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen oppveier mulig risiko for fosteret. Nyfødte spedbarn overvåkes for uttømming av B-celler, og vaksinasjon med levende virus skal utsettes til spedbarnets B-celletall er normalt.

Amming Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming er kontraindisert under og i minst 48 timer etter behandling med blinatumomab.

Fertilitet Data mangler.

Interaksjoner

Oppstart av behandling gir forbigående frigjøring av cytokiner de første dagene. Pasienter som får CYP450-/transportsubstrater med lav terapeutisk indeks skal overvåkes for bivirkninger/endrede legemiddelkonsentrasjoner. Se SLV interaksjonssøk for L01FX07.

Informasjon til pasient

Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering

Blinatumomab, se Nye metoder.

Kilder

Blinatumomab SPC.

Blincyto Orifarm AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning	Blinatumomab: 38.5 mikrog	1 Sett	C		34 277,30

Blincyto Amgen Europe B.V.

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, oppløsning	Blinatumomab: 38.5 mikrog	1 Sett	C		34 277,30

L2.3.4. Monoklonalt antistoff mot CD30, CD33 og CD38

Publisert: 21.06.2021

L2.3.4.1. Brentuksimab vedotin

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper

Brentuksimab vedotin er et konjugat av et antistoff mot CD30 og monometylauristatin E (MMAE), et antineoplastisk middel med antitubulineffekt. CD30 er et membranbundet glykoprotein i TNF-reseptorsuperfamilien, med et høyt uttrykk i visse svulster. Binding av antistoff-legemiddelkonjugatet til CD30 på celleoverflaten gir internalisering av konjugat-CD30-komplekset, og MMAE frigjøres i cellen ved proteolytisk spalting. Binding av MMAE til tubulin forstyrrer mikrotubulinettverket i cellen, induserer stans i cellesyklus og apoptose.

Farmakokinetikk

Brentuksimab vedotin kataboliseres som et protein. Bare en liten fraksjon av frigjort MMAE metaboliseres, først og fremst i lever via CYP3A4. MMAE utskilles hovedsakelig i feces, men også i urin. Halveringstiden for konjugatet er 4–6 dager og for MMAE 3–4 dager.

Indikasjoner
Hodgkins lymfom. Systemisk anaplastisk storcellet lymfom. CD30+ kutant T-cellelymfom. Se spesiallitteratur.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Ved nyresvikt er anbefalt dose 1,2 mg/kg som i.v. infusjon over 30 minutter hver 3. uke.

Overdosering
Se G12 B (G12.5.2)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Vanlige bivirkninger er infeksjoner, nøytropeni, trombocytopeni, forstoppelse, diaré, brekninger, pyreksi, perifer sensorisk nevropati, alopeci, pruritus, myalgi og fatigue. Hyperglykemi, akutt pankreatitt, progressiv multifokal levkoencefalopati, demyeliniserende polynevropati, tumorlysesyndrom og Stevens-Johnsons syndrom forekommer også. Infusjonsrelaterte og anafylaktiske reaksjoner er rapportert.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Bruk hos ammende frarådes pga. virkestoffets toksisitet

Forsiktighetsregler
Fullstendige blodtellinger skal utføres før hver dose. Pasienter skal overvåkes nøye under og etter infusjon. Pasienter skal også overvåkes for utvikling av mulige alvorlige og opportunistiske infeksjoner, progressiv multifokal levkoencefalopati, akutt pankreatitt og nevropati. Pasienter med raskt prolifererende tumor og høy tumorbyrde er i risikosonen for tumorlysesyndrom. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere interagerer med MMAE og kan øke forekomsten av nøytropeni. Ketokonazol er angitt å øke eksponeringen for MMAE med over 70%

Kontraindikasjoner
Kombinert bruk av bleomycin og brentuksimab vedotin forårsaker pulmonal toksisitet.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Nye metoder: Se Brentuksimabvedotin (Adcetris)

?!) Brentuksimabvedotin (Adcetris): Til behandling av Hodgkin lymfom og storcellet anaplastisk non-Hodgkin lymfom
?!) Brentuksimab vedotin (Adcetris) II: Behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon
?!) Brentuksimab vedotin (Adcetris) III: Andrelinjebehandling av pasienter med residiv eller refraktær CD30+ kutant T-celle lymfom
?!) Brentuksimab vedotin (Adcetris) III – Revurdering: Behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller kutant anaplastisk T-cellelymfom etter minst en tidligere behandling
?!) Brentuksimab vedotin (Adcetris). Indikasjon IV: Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av CD30-positiv Hodgkins lymfom
?!) Brentuksimab vedotin (Adcetris). Indikasjon V: I kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

Kilder
Brentuksimab vedotin Brentuksimab vedotin

Adcetris Takeda Pharma A/S (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Brentuksimab vedotin: 50 mg	50 mg	C		37 760,20

L2.3.4.2. Gemtuzumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Klassifisering: Monoklonalt antistoff (gemtuzumabozogamicin) rettet mot CD33 kovalent bundet til N-acetyl-γ-kalikeamicin. *Virkningsmekanisme*: Bindes til CD33-uttrykkende hematopoietiske celler og gir intracellulær frigjøring av N-acetyl-γ-kalikeamicin-dimetylhydrazid, som er cytotoksisk og induserer brudd i dobbelttrådet DNA. Dette gir cellesyklusarrest og apoptopisk celledød.

Farmakokinetikk
Proteinbinding: Ca. 97% in vitro. Fordeling: Vd ca. 25 liter. *Halveringstid*: Ca. 160 timer ved anbefalt dose (3 mg/m2). Forventet clearance 3 liter/time etter 1. dose, deretter 0,3 liter/time. *Metabolisme*: In vitro primært via ikke-enzymatisk reduksjon.

Indikasjoner
Kombinasjonsbehandling er aktuelt med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling av pasienter ≥15 år med tidligere ubehandlet de novo CD33-positiv akutt myelogen leukemi (AML), samt noen tilfeller av akutt promyelocytisk leukemi (APL), f. eks. ved resistens mot arsenikk-trioksid. Sjekk indikasjoner i Helsedirektoratets Nasjonale handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Akutt myelogen leukemi) samt konferer med hematolog ved universitetssykehus.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave, se SPC.

Premedisinering: Kortikosteroid, antihistamin og acetaminofen/paracetamol anbefales gitt 1 time før dosering.

Overdosering
Enkeltdoser >9 mg/m2 hos voksne er ikke undersøkt. Se G12

Bivirkninger, kontroll og oppfølging
Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Febril nøytropeni, trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni. Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter, kvalme, stomatitt, forstoppelse. Hjerte/kar: Takykardi, blødning, hypotensjon, hypertensjon. Hud: Utslett. Infeksiøse: Infeksjon. Lever/galle: Økte transaminaser, hyperbilirubinemi. Luftveier: Dyspné. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi, nedsatt matlyst. Undersøkelser: Økt laktasedehydrogenase. Øvrige: Feber, ødem, økt trettbarhet, frysninger.

Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Pancytopeni, lymfopeni. Gastrointestinale: Ascites, dyspepsi, øsofagitt. Hud: Erytem, kløe. Immunsystemet: Infusjonsrelatert reaksjon. Lever/galle: Venookklusiv leversykdom, hepatomegali, ikterus, unormal leverfunksjon, økt γ-GT. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom. Undersøkelse: Økt ALP. Øvrige: Multiorgansvikt. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Lever/galle: Leversvikt, Budd-Chirari syndrom. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Nøytropenisk kolitt. Luftveier: Interstitiell pneumoni. Nyre/urinveier: Hemoragisk cystitt.

For øvrige bivirkninger, samt kontroll og oppfølging, se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Ingen/begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Skal ikke brukes under graviditet med mindre fordeler for mor oppveier potensiell risiko for foster.

Prevensjon: Kvinner frarådes å bli gravide under behandling. Fertile kvinner og partnere til fertile kvinner bør bruke 2 effektive prevensjonsmidler under behandling og i minst 7 måneder (kvinner) eller 4 måneder (menn) etter siste dose.

Amming: Ingen data. Pga. mulig risiko for barnet skal amming avstås fra under behandling og ≥1 måned etter siste dose. Fertilitet: Ingen data. Prekliniske funn indikerer nedsatt fertilitet hos kvinner og menn.

Forsiktighetsregler
Levertoksisitet, inkl. VOD/SOS: Infusjonsrelaterte reaksjoner: Myelosuppresjon. Tumorlysesyndrom (TLS). AML med ugunstig cytogenetikk. Hjelpestoffer: Praktisk talt natriumfritt. Bilkjøring og bruk av maskiner: Moderat påvirkning. Pasienten kan oppleve økt trettbarhet, svimmelhet og hodepine under behandling. Forsiktighet anbefales. Se SPC.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg). Legemiddel (intravenøs injeksjon) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi.

Kilder
Gemtuzumab Gemtuzumab ozogamicin

Mylotarg Pfizer Europe MA EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Gemtuzumabozogamicin: 5 mg	5 mg	C		88 363,10

L2.3.4.3. Daratumumab

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
IgG1κhumant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Induserer tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoksisitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+Tregs) og B-celler (CD38+Bregs) reduseres av daratumumabmediert cellelyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletall og prosentandel av lymfocytter er sett i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg øker T-celleklonalitet, noe som indikerer immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons. Daratumumab induserer apoptose in vitro etter Fc-mediert kryssbinding. I tillegg modulerer daratumumab CD38-relatert enzymatisk aktivitet, noe som hemmer cyklaseenzymaktiviteten og stimulerer hydrolaseaktiviteten. Betydningen av disse in vitro-effektene ved klinisk bruk og implikasjonene for tumorvekst er ikke godt kjent.

Farmakokinetikk
Halveringstid: Øker ved økende dose og ved gjentatt dosering. Gjennomsnittlig terminal t1/2 etter 1. dose på 16 mg/kg er 9 (±4,3) dager. Anslått terminal t1/2 etter siste dose på 16 mg/kg er økt, men dataene er utilstrekkelige. Gjennomsnittlig t1/2 er ca. 18 (±9) dager ved full metning av målmediert clearance og gjentatt dosering.

Indikasjoner
Myelomatose.

Dosering og administrasjon
Skal administreres av helsepersonell, i et miljø med tilgjengelige ressurser for gjenopplivning. Det skal gis pre- og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). For dosering og toksisitet for samtidig administrerte legemidler, se SPC.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Hyppigst (>20%) rapportert er infusjonsreaksjoner, fatigue, kvalme, diaré, muskelspasmer, pyreksi, hoste, dyspné, nøytropeni, trombocytopeni og øvre luftveisinfeksjon. I kombinasjon med bortezomib er i tillegg perifert ødem og perifer sensorisk nevropati hyppig rapportert. Alvorlige bivirkninger er pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, influensa, pyreksi, diaré og atrieflimmer.

Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, trombocytopeni, anemi, lymfopeni. Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast. Hjerte/kar: Hodepine. Infeksiøse: Pneumoni (inkl. streptokokkpneumoni og lobær pneumoni), øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Hoste, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer. Nevrologiske: Perifer sensorisk nevropati. Øvrige: IRR1, fatigue, pyreksi, perifert ødem. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hjerte/kar: Atrieflimmer. Infeksiøse: Influensa.

For fullstendige opplysninger, se SPC.

Graviditet, amming

Graviditet: Data mangler. IgG1-monoklonale antistoffer passerer placenta etter 1. trimester av graviditeten. Skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke fordelen for moren anses å oppveie mulig risiko for fosteret. Dersom pasienten blir gravid under bruk, skal hun informeres om mulig risiko for fosteret. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av behandling. *Amming*: Overgang i morsmelk er ukjent. Maternalt IgG skilles ut i morsmelk, men går ikke over i sirkulasjonen hos nyfødte og spedbarn i betydelige mengder, da de brytes ned i mage-tarmkanalen og ikke absorberes. Effekten på nyfødte/spedbarn er ukjent. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet*: Ingen data.

For fullstendige opplysninger, se SPC.

Forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), nøytropeni/trombocytopeni, interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test), interferens med bestemmelse av komplett respons, hjelpestoffer, samt bilkjøring og bruk av maskiner - se SPC.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Informasjon til pasient

Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering

Nye metoder: Se Daratumumab (Darzalex)

?!) Daratumumab (Darzalex): Tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose.
?!) Daratumumab (Darzalex) – Indikasjon II: Behandling av voksne med systemisk lettkjede (AL)-amyloidose
?!) Daratumumab (Darzalex)/ pomalidomid (Imnovid) – Indikasjon I: i kombinasjon med deksametason til behandling av myelomatosepasienter < 70år som har fått minst to tidligere behandlinger
?!) Daratumumab (Darzalex)/ pomalidomid (Imnovid) – Indikasjon II: i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling
?!) Daratumumab, bortezomib og deksametason: Kombinasjonsbehandling ved myelomatose
?!) Daratumumab, lenalidomid og deksametason – Indikasjon II: Kombinasjonsbehandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt
?!) Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison: Kombinasjonsbehandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon
?!) Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason: Kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatosesom som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon
?!) Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason: Kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose

Kilder

Daratumumab Daratumumab

Darzalex Janssen-Cilag International N.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Daratumumab: 1800 mg	15 ml	C		72 770,60

Darzalex Janssen-Cilag International N.V.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Daratumumab: 100 mg	5 ml	C		6 097,40
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Daratumumab: 400 mg	20 ml	C		24 281,-

L2.3.5. Monoklonalt antistoff mot CD79b

Publisert: 21.06.2021

L2.3.5.1. Polatuzumab vedotin

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 08.11.2022

Egenskaper

Antistoff-legemiddelkonjugat bestående av den antimitotiske substansen monometyl auristatin E (MMAE) kovalent bundet til CD79b-spesifikt monoklonalt antistoff (rekombinant humant immunoglobulin G1 (IgG1)). IgG1 binder seg med høy affinitet og selektivitet til CD79b, som er en celleoverflate-komponent av B-cellereseptoren. Ved binding til CD79b blir polatuzumabvedotin raskt internalisert og spaltet av lysosomale proteaser, slik at MMAE frigjøres intracellulært. MMAE bindes til mikrotubuli og dreper celler som deler seg ved å hemme celledeling og indusere apoptose.

Farmakokinetikk

Proteinbinding: MMAE: 71-77%. Fordeling: Sentralt Vd estimert til 3,15 liter. Halveringstid: Ca. 12 dager ved syklus 6. Clearance er 0,9 liter/dag. MMAE: T1/2 ca. 4 dager etter første dose. Metabolisme: Forventes å metaboliseres til små peptider, aminosyrer, ukonjugert MMAE og ukonjugerte MMAE-relaterte metabolitter. MMAE er substrat for CYP3A4/CYP3A5. Utskillelse: Primært via feces, minimalt via urin.

Indikasjoner

?!) I kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP) til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL).

?!) I kombinasjon med bendamustin og rituksimab til behandling av voksne med residivert/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Dosering og administrasjon

Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen.

Skal kun administreres under tilsyn av helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av kreftpasienter.

Premedisinering: Pasienten skal premedisineres med et antihistamin og et antipyretikum før administrering.

Anbefalt dose: Voksne: 1,8 mg/kg som i.v. infusjon hver 21. dag, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, i 6 sykluser. Polatuzumabvedotin, bendamustin og rituksimab kan administreres i hvilken som helst rekkefølge på dag 1 av hver syklus. Anbefalt dose av bendamustin er 90 mg/m2/dag på dag 1 og dag 2 av hver syklus, og av rituksimab 375 mg/m2 på dag 1 av hver syklus, når disse administreres sammen med polatuzumabvedotin. Pga. begrenset klinisk erfaring med totaldoser >240 mg, anbefales det å ikke overskride 240 mg/syklus.

Doserreduksjonsanbefalinger ved bestemte bivirkninger som perifer nevropati, nøytropeni, trombocytopeni, infusjonsrelaterte reaksjoner, se SPC.

Forsinket eller glemt dose og/eller spesielle pasientgrupper, se SPC.

Administrering: Skal gis som i.v. infusjon via en separat infusjonsslange. Infusjonsslangen skal være utstyrt med et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (0,2 eller 0,22 µm porestørrelse), samt kateter. Skal ikke gis som i.v. støt- eller bolusdose. Startdosen bør gis over 90 minutter. Pasienten bør overvåkes for IRR/overfølsomhet under infusjonen og i minst 90 minutter etter fullført startdose.

Hvis den forrige infusjonen er godt tolerert, kan påfølgende dose gis over 30 minutter. Pasienten bør overvåkes under infusjonen og i minst 30 minutter etter avsluttet infusjon.

Tilberedning/Håndtering: Se pakningsvedlegg/SPC for fullstendig instruksjon.

Overdosering
Se G12

Symptomer: Ingen erfaring med overdosering. Den høyeste dosen som er testet, 2,4 mg/kg, ga høyere frekvens og alvorlighetsgrad av PN-hendelser.

Behandling: Umiddelbart avbrutt infusjon og nøye overvåkning.

Bivirkninger
For utfyllende informasjon, se SPC.

Vanligste bivirkninger (≥30%) ved kombinasjonsbehandlingen (polatuzumabvedotin, bendamustin og rituksimab) er anemi (46,7%), trombocytopeni (46,7%), nøytropeni (46,7%), fatigue (40%), diaré (37,8%), kvalme (33,3%) og pyreksi (33,3%). Alvorlige bivirkninger (27%) ved kombinasjonsbehandlingen inkluderer febril nøytropeni (6,7%), pyreksi (4,4%) og pneumoni (4,4%). Hos >5% førte trombocytopeni og nøytropeni til seponering av behandling.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonsanalyse.

Ingen interaksjonsstudier utført. Sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere kan øke AUC for konsentrasjon/tid-kurven av ukonjugert monometylnauristatin E (MMAE), som frigjøres fra polatuzumabvedotin, med 48%. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med CYP3A4-hemmere, og pasienten bør overvåkes nøyere for tegn på toksisitet. Det er ikke forventet at ukonjugert MMAE endrer AUC for samtidige legemidler som er CYP3A4-substrater. Sterke CYP3A4-induktorer kan nedsette eksponeringen for ukonjugert MMAE. Immunisering: Levende eller svekkede vaksiner bør ikke gis samtidig med behandlingen.

Graviditet, amming
Graviditet: Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet. Kan være skadelig for fosteret og gravide bør informeres om risiko. Hos fertile kvinner skal graviditetsstatus sjekkes før behandling. Anbefales ikke under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjonsmidler, med mindre potensiell nytte for mor oppveier potensiell risiko for foster. Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling, og i minst 9 måneder etter siste dose. Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling, og i minst 6 måneder etter siste dose.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Det bør avstås fra amming under behandling.

Fertilitet: Dyrestudier har vist testikulær toksisitet. Det er mulig at mannlig reproduktiv funksjon og fertilitet kan nedsettes. Menn anbefales sædbanking før behandling.

Forsiktighetsregler
For utfyllende informasjon, se SPC. Se der omtale av bla. myelosuppresjon, perifer nevropati, infeksjoner, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), tumorlysesyndrom (TLS), infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og levertoksisitet.

Liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. IRR, perifer nevropati, fatigue og svimmelhet kan oppstå under behandling.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktive alvorlige infeksjoner.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 18.01.2021:

?! Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin innføres til behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi.

?! Legemidlet kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

Kilder
Polatuzumab vedotin Polatuzumabvedotin

Polivy Roche Registration GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Polatuzumabvedotin: 30 mg	30 mg	C		30 287,10
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Polatuzumabvedotin: 140 mg	140 mg	C		141 206,90

L2.3.6. Monoklonalt antistoff mot CTLA-4 (=CD152)

Publisert: 21.06.2021

L2.3.6.1. Ipilimumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2023

Egenskaper
Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG1κ) som blokkerer signalet fra cytotoksisk T-lymfocyttantigen-4 (CTLA-4 (=CD152)), en negativ regulator av T-celle-aktivering. Ipilimumab vil dermed øke T-cellemediert immunrespons.

Farmakokinetikk
Halveringstiden er ca. 15 dager.

Indikasjoner
Spesialistoppgave. For utdypende, se SPC.

?!) *Melanom*:
?!) *Nyrecellekarsinom (RCC)*:
?!) *Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*:
?!) *Malignt pleuralt mesoteliom (MPM)*:
?!) *«Mismatch repair deficient» (dMMR) eller «microsatellite instability-high» (MSI-H) kolorektal kreft (CRC)*
?!) *Plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC)*

Dosering og administrasjon
Ipilimumab administreres intravenøst. Anbefalt dosering er 3 mg/kg, administrert i løpet av en 90-minuttersperiode, hver 3. uke, totalt 4 doser.

Overdosering
Se G12 I (G12.5.9)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Ipilibumab er oftest forbundet med bivirkninger som skyldes økt immunaktivitet. De vanligste bivirkningene er diaré, utslett, kløe, feber, tretthet, kvalme, oppkast, redusert appetitt og abdominalsmerter. Hoste, dyspné, hypotensjon og leverpåvirkning i form av økte aminotransferaser og økt bilirubin i blod er også vanlig. Alvorlige bivirkninger som leversvikt, nyresvikt, hypotyreoidisme, kolitt, hypofysitt og alvorlige infusjonsreaksjoner er rapportert. Immunsuppressiv behandling kan være nødvendig for å behandle immunrelaterte bivirkninger.

Graviditet, amming
Graviditet: Opplysninger om bruk ved graviditet mangler. *Amming:* Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Immunglobuliner (IgG) passerer placenta og utskilles i morsmelk. Tilbakeholdenhet anbefales ved amming pga. en mulig effekt på immunsystemet.

Forsiktighetsregler
Leverfunksjonstester og tyreoideafunksjonstester bør utføres før behandling og før hver dose. Alle tegn på immunrelaterte bivirkninger, inkludert diaré og kolitt, skal vurderes under behandlingen. Ipilimumab skal brukes med forsiktighet hos pasienter med autoimmune sykdommer.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Ipilimumab (Yervoy): Behandling av avansert malignt melanom

Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo): Kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Kilder
Ipilimumab Ipilimumab

Yervoy Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Ipilimumab: 5 mg	40 ml	C		178 397,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Ipilimumab: 5 mg	10 ml	C		44 626,60

L2.3.6.2. Elotuzumab

Publisert: 03.01.2023

Egenskaper
Immunstimulerende humanisert IgG1 monoklonalt antistoff, som spesifikt retter seg mot «signalerings-lymfocytt-aktiverings-molekyl-familiemedlem 7» (SLAMF7)-proteinet. SLAMF7 utrykkes i stor grad på celler med myelomatose Myelomatose (T2.2.12.1), uavhengig av cytogenetiske avvik. SLAMF7 er også uttrykt på NK-celler, normale plasmaceller og andre immunceller, inkl. noen undergrupper av T-celler, monocytter, B-celler, makrofager og plasmacystoide dendrittiske celler. SLAMF7 er ikke påvist i normalt, solid vev eller i hematopoetiske stamceller. Elotuzumab aktiverer NK-celler direkte gjennom både SLAMF7-signalveien og Fc-reseptorer, og forsterker dermed aktiviteten mot myelomcellen in vitro.

Elotuzumab retter seg også mot SLAMF7 på myelomceller og ved interaksjoner med Fc-reseptorer på spesifikke immunceller muliggjør interaksjon med NK-celler. Dette gir celledød av myelomceller via antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet (ADCC) og makrofagmediert antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP). I prekliniske modeller har elotuzumab vist synergistisk aktivitet i kombinasjon med lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib.

Farmakokinetikk
Ikke-lineær farmakokinetikk med avtagende clearance ved doseøkning fra 0,5-20 mg/kg kroppsvekt hos pasienter med myelomatose. *Metabolisme*: Ikke fastslått. Det forventes at elotuzumab degraderes til mindre peptider og aminosyrer via katabolske prosesser. Se SPC for utdypende.

Metabolisme via CYP450-enzymer eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer forventes ikke.

Indikasjoner
?!) I kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.
?!) I kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkl. lenalidomid og en proteasomhemmer, og sykdomsprogresjon er vist med siste behandling.

Se Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer og Nye metoder for detaljer.

Dosering og administrasjon
Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Behandling bør igangsettes og følges opp av lege med erfaring i behandling av myelomatose.

Premedisinering for forebygging av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), håndtering av IRR, dosering ved kombinasjon med lenalidomid og deksametason, dosering ved kombinasjon med pomalidomid og deksametason, samt dosering til spesielle populasjoner, se SPC.

Merknad
Elotuzumab kan påvises i serumproteinelektroforese (SPEP) og ved immunfiksering i serum hos myelompasienter, og kan interferere med riktig responsklassifisering. Tilstedeværelse av elotuzumab i serum kan gi en liten topp i begynnelsen av gamma regionen på SPEP, som tilsvarer IgGκ ved immunfiksering i serum. Interferensen kan påvirke vurderingen av komplett respons (KR) og mulig tilbakefall fra KR hos pasienter med IgG-kappa myelomprotein.

Overdosering
Se G12 E (G12.5.5)

Bivirkninger
Svært vanlige: Lymfopeni, diaré, fatigue, feber, nasofaryngitt, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, hoste, hodepine og redusert vekt.

Vanlige: Leukopeni, brystsmerter, nattesvette, overfølsomhet, herpes zoster, DVT, smerter i orofarynks, hypoestesi, humørforandringer og infusjonsrelatert reaksjon.

Se SPC for utfyllende.

Forsiktighetsregler
Infusjons-relatert reaksjon (IRR): Premedisinering skal gis før infusjon. Ved symptom på IRR ≥grad 2, skal infusjonen avbrytes og hensiktsmessige medisinske og støttende tiltak igangsettes. Elotuzumab kan gjenopptas med redusert infusjonshastighet når reaksjonen har gitt seg. Svært alvorlige IRR kan kreve permanent seponering og medisinsk akuttbehandling.

Infeksjoner: Pasienten bør overvåkes og infeksjoner håndteres med standardbehandling.

Sekundære primære maligniteter (SPM): Forbundet med lenalidomid og er mer uttalt ved kombinasjonen elotuzumab + lenalidomid + deksametason enn ved lenalidomid + deksametason alene. Pasienten bør overvåkes for utvikling av SPM.

Se SPC for utfyllende.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonssøk.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i SPC pkt. 6.1.

Preparatomtalene for lenalidomid, pomalidomid og deksametason som brukes i kombinasjon med elotuzumab skal gjennomgås før oppstart av behandling.

Graviditet, amming
Graviditet: Bør ikke brukes av kvinner i fertil alder, med mindre klinisk tilstand nødvendiggjør behandling. Elotuzumab gis i kombinasjon med lenalidomid, som er kontraindisert under graviditet. Ved kombinasjon med lenalidomid eller pomalidomid er det risiko for fosterskade, inkl. alvorlige livstruende fødselsdefekter. Pasienter som får elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid eller pomalidomid bør følge det graviditetsforebyggende programmet for hhv. lenalidomid eller pomalidomid.

Amming: Utskillelse i morsmelk forventes ikke. Elotuzumab gis i kombinasjon med lenalidomid eller pomalidomid, og amming skal opphøre pga. lenalidomid eller pomalidomid.

Fertilitet: Effekt på fertilitet er ukjent.

For detaljer, se SPC.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Se Nye Metoder Elotuzumab.

Kilder
Se SPC for utfyllende.

Empliciti Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Elotuzumab: 300 mg	300 mg	C		15 190,30
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Elotuzumab: 400 mg	400 mg	C		20 241,70

L2.3.7. Monoklonale antistoffer mot PD-1 og PD-L1

Publisert:21.06.2021

Generelt
Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling med PD1- og PDL1-hemmere, se terapianbefalingene

L2.3.7.1. Nivolumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 28.09.2021

Egenskaper
Humant monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød 1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og kan være uttrykt på tumorceller eller andre celler i svulstens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, ved å blokkere binding av ligandene til PD-1-reseptoren.

Farmakokinetikk
Halveringstid: Terminal t½ ca. 27 dager.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

Spesifiserte former for; malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), malignt pleuralt mesoteliom (MPM), nyrecellekarsinom (RCC), klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL), plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN), urotelialt karsinom, «mismatch repair deficient» (dMMR) eller «microsatellite instability-high» (MSI-H) kolorektal kreft (CRC), samt kreft i øsofagus (ESCC og OC) eller den gastroøsofageale overgangen (GEJC).

Se SPC for detaljer.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 3 mg/kg i.v. i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Doseøkning eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan doseutsettelse eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser, se SPC.

Overdosering
Se G12. N (G12.5.14)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Assosiert med immunrelaterte bivirkninger fra forskjellige organer, vanligst er fatigue, utslett, kløe, diaré og kvalme. Pasienten bør overvåkes kontinuerlig under pågående infusjon og i minst 5 måneder etter siste dose.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig fosterskadelig effekt.
Amming: Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Se G8 Monoklonale antistoffer M (G8.1.13)

Informasjon til pasienten
Prevensjon. Bivirkningsveiledning.

Metodevurdering
Nivolumab (Opdivo) I: Behandling av avansert malignt melanom

Nivolumab (Opdivo) II: Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Nivolumab (Opdivo). II. Forslag 2: Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Nivolumab (Opdivo). III: Andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Nivolumab (Opdivo) IV: Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab

Nivolumab (Opdivo) V: I tilbakefallsbehandling av klassisk Hodgkins lymfom

Nivolumab (Opdivo). VI: Andrelinjebehandling av residiv eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og halsregionen

Nivolumab (Opdivo). VII: Andrelinjebehandling av PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft

Nivolumab (Opdivo) VIII: Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab. Subgruppeanalyse: PD-L1 negative pasienter

Nivolumab (Opdivo) IX: Andrelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk blærekreft (urotelkarsinom)

Nivolumab (Opdivo) X: Legemiddel til behandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft etter førstelinjebehandling

Nivolumab (Opdivo) XI: Andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom

Nivolumab (Opdivo) XII: Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som tidligere har mottatt kjemoterapi.

Nivolumab (Opdivo) XIII: Behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkelkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier

Nivolumab (Opdivo) XIV: Adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år

Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo): Kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Kilder
Nivolumab Nivolumab

Opdivo Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Nivolumab: 10 mg	10 ml	C		13 415,20
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Nivolumab: 10 mg	4 ml	C		5 390,40

Opdivo Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Nivolumab: 10 mg	24 ml	C		32 145,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Nivolumab: 10 mg	12 ml	C		16 741,70

L2.3.7.2. Nivolumab og relatlimab

Publisert: 17.01.2024

Generelt
Kombinasjonspreparat. Se SPC.

Opdualag Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (1)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Nivolumab: 240 mg Relatlimab: 80 mg	20 ml	C		100 209,10

L2.3.7.3. Pembrolizumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 04.01.2024

Egenskaper
Humanisert monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer. Blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. PD-1 er uttrykt i antigenpresenterende celler og kan være uttrykt i tumorceller eller andre celler i svulstens mikromiljø. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2.

Farmakokinetikk
Halveringstid: Terminal t1/2 er ca. 26 dager.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

Se SPC for detaljer og oppdateringer.

?!) *Melanom*: Behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom ≥12 år. Stadium IIB-, IIC- eller III-melanom: Adjuvant behandling av voksne og ungdom ≥12 år som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

?!) *Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*: Førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥50% «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor. I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel NSCLC hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner. I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne. Behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥1% TPS, og som tidligere er behandlet med minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før pembrolizumabbehandling kan starte.

?!) *Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)*: Behandling av voksne og barn ≥3 år med residiverende eller refraktær cHL hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst 2 tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

?!) *Urotelialt karsinom*: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Behandling av lokalavansert eller metastatisk

urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi, og som har tumor som uttrykker PD-L1 med «combined positive score» (CPS) ≥10.

?!) *Hode og hals plateepitelkarsinom (HNSCC)*: Som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥1. Behandling av tilbakevendende eller metastatisk HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥50% TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.*Nyrecellekarsinom (RCC)*: I kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert RCC hos voksne.

?!) *Nyrecellekarsinom (RCC)*: I kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert RCC hos voksne. I kombinasjon med lenvatinib til førstelinjebehandling av avansert RCC hos voksne. Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med RCC med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.

?!) *Kolorektalkreft (CRC)*: Metastatisk MSI-H («microsatellite instability high») eller dMMR («mismatch repair deficient») kolorektalkreft (CRC): CRC: Som monoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H eller dMMR CRC hos voksne med inoperabel eller metastatisk CRC etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonsbehandling. Ikke-CRC: Som monoterapi til behandling av MSI-H eller dMMR tumorer hos voksne med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom med sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling, inoperabel eller metastatisk kreft i mage, tynntarm eller galle med sykdomsprogresjon under eller etter ≥1 tidligere behandling.

?!) *Øsofagealt karsinom*: I kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10.

?!) *Trippel negativ brystkreft*: I kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling av lokalt tilbakevendende TNBC hos voksne med høy risiko for tilbakefall. I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk TNBC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. (se EMA 16.09.2021) .

?!) *Endometriekarsinom (EC)*: I kombinasjon med lenvatinib til avansert eller tilbakevendende EC hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi, og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling.

?!) *Livmorhalskreft*: I kombinasjon med kjemopterapi med eller uten bevacizumab til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥1.

?!) *Gastrisk eller gastroøsofageal overgang (GEJ) adenokarsinom*:

- ?! I kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥1.
- ?! I kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥1.

?!) *Galleveiskreft (BTC)*: I kombinasjon med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk galleveiskreft hos voksne.

Dosering og administrasjon

Anbefalt dose er 2 mg/kg hver 3. uke. Pasienten bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Atypiske responser er sett (f.eks. initial, forbigående vekst av tumor eller små nye lesjoner innen de første månedene, etterfulgt av at tumor krymper). For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

Overdosering

Se G12. P (G12.5.16)

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging

Assosiert med immunrelaterte bivirkninger fra forskjellige organer, gastrointestinalegastrointestinale bivirkninger, fatigue, anemi, trombocytopeni, endokrine bivirkninger mm.

Graviditet, amming

Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig fosterskadelig effekt.
Amming: Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Se G8 Monoklonale antistoffer M (G8.1.13)

Informasjon
Prevensjon. Bivirkninger. Sikkerhetsinformasjon, helsepersonell.

Metodevurdering
Pembrolizumab (Keytruda). I: Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Pembrolizumab (Keytruda). II: Behandling av avansert malignt melanom

Pembrolizumab (Keytruda). III: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Pembrolizumab (Keytruda) IV: Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom

Pembrolizumab (Keytruda) V. Behandling av blærekreft (urotelkarsinom)

Pembrolizumab (Keytruda) VI: Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi

Pembrolizumab (Keytruda) VII: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi.

Kilder
Pembrolizumab Pembrolizumab

Keytruda Merck Sharp & Dohme B.V. (1)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Pembrolizumab: 25 mg	4 ml	C		38 764,80

L2.3.7.4. Atezolizumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 28.09.2021

Egenskaper
Et antineoplastisk monoklonalt antistoff som potenserer T-cellerespons, inkludert antitumorrespons, gjennom blokkering av PD-L1-binding til reseptoren PD-1.

Farmakokinetikk
Halveringstid ca. 27 dager.

Indikasjoner
Visse former for urotelialt karsinom, ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft og hepatocellulært karsinom. Spesialistoppgave. Se SPC for detaljer.

Dosering og administrasjon
1200 mg intravenøst hver 3. uke.

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
De vanligste bivirkningene er tretthet, nedsatt appetitt, kvalme, dyspné, diaré, utslett, pyreksi, oppkast, artralgi, asteni og kløe. Atezolizumab er også forbundet med immunrelaterte bivirkninger inkludert pneumonitt, hepatitt, kolitt, hypo- eller hypertyreose, adrenal insuffisiens, hypofysitt, diabetes mellitus type 1, Guillain-Barré syndrom, myokarditt, meningoencefalitt og pankreatitt.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig fosterskadelig effekt. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen, selv om det trolig ikke vil være absorpsjon fra barnets mage-tarm-kanal. Se Monoklonale antistoffer M (G8.1.13).

Informasjon
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon I: Behandling av ikke-småcellet lungekreft

Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon II: Behandling av blærekreft.

Atezolizumab (Tecentriq). Indikasjon III: Kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Kilder
Atezolizumab Atezolizumab

Tecentriq Roche Registration GmbH
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Atezolizumab: 1875 mg	15 ml	C		52 886,80
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Atezolizumab: 60 mg	20 ml	C		50 069,10
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Atezolizumab: 60 mg	14 ml	C		35 059,30

L2.3.7.5. Avelumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 28.09.2021

Egenskaper
Humant, monoklonalt IgG1-antistoff rettet mot PD-L1. Produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Avelumab er et humant monoklonalt antistoff (av IgG1-type) rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1 på T-cellene. Dette fjerner de hemmende effektene av PD-L1 på cytotoksiske CD8+ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab også kan også mediere antitumoreffekt via naturlige drepeceller (NK-celler) gjennom antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Farmakokinetikk
Halveringstid: 6 dager.

Indikasjoner
Se SPC for detaljer.

?! Metastatisk *merkelcellekarsinom* (MCC): Monoterapi hos voksne med MCC.
?! Lokalavansert eller metastatisk *urotelialt karsinom* (UC): Monoterapi som førstelinjebehandling hos voksne med UC som ikke er progrediert etter platinabasert kjemoterapi.
?! Avansert *nyrecellekarsinom* (RCC): I kombinasjon med aksitinib som førstelinjebehandling hos voksne med RCC.

Dosering og administrasjon
Se SPC.

Overdosering
Se G12.

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Oftest immunrelaterte bivirkninger. Se SPC.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier mulig fosterskadelig effekt. *Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen, selv om det trolig ikke vil være absorpsjon fra barnets mage-tarm-kanal. Se G7.1 og G8.1.

Informasjon
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Avelumab (Bavencio): Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom.

Kilder
Avelumab

Bavencio Merck Europe B.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Avelumab: 20 mg	10 ml	C		11 541,-

L2.3.7.6. Durvalumab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2023

Egenskaper
Monoklonalt antistoff produsert i mammalske celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) vha. rekombinant DNA-teknologi. Virkningsmekanisme: Binder programmert celledød-ligand-1 (PD-L1) og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Blokkerer selektivt interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og B7-1. Selektiv blokkering forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering. Induserer ikke antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC).

Farmakokinetikk
Halveringstid: Ca 18 dager.

Indikasjoner
?!) Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):
?!) Småcellet lungekreft (SCLC):
?!) Galleveiskreft (BTC):
?!) Hepatocellulært karsinom (HCC):

Se SPC for detaljer.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave. Se SPC.

Overdosering
Se G12.

Bivirkninger
Svært vanlige: Hypotyreoidisme, abdominalsmerte, diaré, feber, pruritus, utslett, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, hoste/slimhoste, pneumonitt. For fullstendig oversikt, se SPC.

Forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
Immunrelaterte tilstander i bla. hud, hjerte, lunge, lever, nyre, gastrointestinaltraktus. Alvorlig infusjonsrelaterte reaksjoner er rapportert. Se SPC

Graviditet, amming

Graviditet: Ingen data fra bruk hos gravide. Kan potensielt påvirke svangerskapet, og i en allogen graviditetsmodell i mus førte forstyrrelse av PD-L1-signalveien til økning i fosterdød. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksisitet. Humant IgG1 er kjent for å krysse placentabarrieren, og overgang til placenta er bekreftet i dyrestudier. Durvalumab kan skade fosteret, og anbefales ikke under graviditet og til fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under og i minst 3 måneder etter behandling. Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under og i minst 3 måneder etter behandling.

Amming: Utskillelse i morsmelk er ukjent. Undersøkelser i cynomolgus-aper har vist lave durvalumabnivåer i melk ved dag 28 etter fødsel. Antistoffer kan overføres til human morsmelk, men potensialet for opptak og skade hos nyfødte er ikke kjent. Risiko for diende barn kan imidlertid ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet: Ingen data vedrørende potensiell effekt på fertilitet.

Se G7.1 og G8.1.

Informasjon

Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering

Durvalumab (Imfinzi) kan innføres til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 ≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Beslutningsforum for nye metoder (21.10.2019).

Kilder

Durvalumab Durvalumab

Imfinzi AstraZeneca AB (2)

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Durvalumab: 50 mg	2.4 ml	C		8 269,90
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Durvalumab: 50 mg	10 ml	C		33 794,30

L2.3.7.7. Cemiplimab

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 29.09.2023

Egenskaper

Humant immunglobulin (IgG4), monoklonalt antistoff. Binder til PD-1-reseptoren (programmert celledød-1-reseptoren), og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding til ligandene PD-L1 og PD-L2 som uttrykkes på antigenpresenterende celler, og som kan uttrykkes på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-cellefunksjon, som proliferasjon, cytokinsekresjon og cytotoksisk aktivitet. T-celleresponser potenseres, inkl. anti-tumorresponser.

Farmakokinetikk

Absorpsjon: Steady state etter ca. 4 måneder. *Halveringstid*: T1/2ss 19,4 dager. Clearance er lineær ved doser fra 1-10 mg/kg hver 2. uke. Clearance etter 1. dose er ca. 0,33 liter/dag. Total clearance reduseres med ca. 35% over tid. Clearance ved steady state er 0,21 liter/dag. *Metabolisme*: Forventes å degraderes til små peptider og aminosyrer.

Indikasjoner

Spesialistoppgave. Se SPC.

?!) *Kutan plateepitelkarsinom* som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom (mCSCC eller laCSCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

?!) *Basalcellekarsinom* som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC) som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehoghemmer» (HHI).

?!) *Livmorhalskreft*: Monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.

?!) *Ikke-småcellet lungekreft*

?! *Monoterapi*: Førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i ≥50% tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
- metastatisk NSCLC.

?! *Kombinasjonsterapi*: I kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med NSCLC som uttrykker PD-L1 (i ≥1% tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
- metastatisk NSCLC.

Dosering og administrasjon

Spesialistoppgave. Se SPC.

Voksne inkl. eldre: Anbefalt dose er 350 mg hver 3. uke. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer.

Dosejustering: Ingen dosereduksjon anbefales. Det kan være nødvendig å avbryte eller seponere behandlingen basert på individuell sikkerhet og toleranse. Anbefalte justeringer for håndtering av bivirkninger og detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i tabellen i SPC.

Administrering: Gis som i.v. infusjon over 30 minutter gjennom en infusjonsslange med et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2-5 µm).

Overdosering

Se G12.

Bivirkninger

Svært vanlige: Diaré (inkl. kolitt), fatigue (inkl. asteni), kløe og utslett. For fullstendig oversikt, se SPC.

Forsiktighetsregler

Forskriver bør være kjent med opplæringsmateriellet og gi pasient pasientkortet som forklarer hva de bør gjøre ved symptomer på immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige og fatale immunrelaterte bivirkninger som kan involvere alle organsystemer er sett. De fleste oppstår under behandlingen, men kan også oppstå etter avsluttet behandling. Kan påvirke mer enn én del av kroppen samtidig, som f.eks. myositt og myokarditt eller myasthenia gravis. Se SPC.

Interaksjoner

Se SLV interaksjonsanalyse.

Graviditet, amming

Graviditet: Data mangler. Ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført, men andre dyrestudier har vist hemming av PD-1/PD-L1-veien som kan føre til økt risiko for immunmediert avstøtning av fosteret og påfølgende fosterdød. IgG4 krysser placentabarrieren, og cemiplimab kan derfor potensielt overføres fra mor til foster.

Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Antistoffer (inkl. IgG4) utskilles i morsmelk, og risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Ammende skal instrueres om å ikke amme under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose.

Fertilitet: Ingen kliniske data. Dyrestudier har ikke vist effekt på fertilitet.

Informasjon

Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (23.11.2020):

1) Cemiplimab (Libtayo) kan innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
2) Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3) Behandlingen kan tas i bruk fra 15. desember 2020.
4) Metodevurderingen med tilhørende analyse har særskilt stor usikkerhet og skal følges opp.
5) Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn (samme materiale som er levert til NICE) til Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF. I tillegg skal firmaet levere en oversikt over utviklingen av bruk i Norge etter innføring. Frist for innlevering er satt til første halvår 2023.
6) Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF gis i oppdrag å lage en oppsummering til Beslutningsforum for nye metoder på bakgrunn av informasjonen mottatt fra legemiddelfirmaet.

Kilder
Cemiplimab Cemiplimab

Libtayo Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Cemiplimab: 350 mg	7 ml	C		68 112,50

L2.3.7.8. Dostarlimab

Publisert: 30.11.2023

Egenskaper
Dostarlimab er et humanisert monoklonalt antistoff av IgG4-isotypen som binder seg til PD-1-reseptorer og blokkerer interaksjonene med de tilhørende ligandene PD-L1 og PD-L2. Dette fører til hemming av T-cellefunksjoner som proliferasjon, cytokinproduksjon og cytotoksisk aktivitet. Dostarlimab styrker effekten av T-celleresponsen, inkl. antitumor-immunresponser

Farmakokinetikk
Halveringstid 25,4 dager ved steady state.

Metabolisme Forventes katabolisert til små peptider, aminosyrer og små karbohydrater av lysosom via væskefase eller reseptormediert endocytose.

Indikasjoner
Monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave. Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Se SPC.

Anbefalt dose ved monoterapi er 500 mg dostarlimab hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1000 mg hver 6. uke for alle påfølgende sykluser. Dosereduksjon anbefales ikke. Doseutsettelse/seponering kan være nødvendig mht. individuell sikkerhet og toleranse. Anbefalte doseendringer for å håndtere bivirkninger, se SPC.

Overdosering
Se G12.

Bivirkninger
Svært vanlige: Anemi, hypotyreose, diaré, kvalme, oppkast, feber, kløe, utslett, artralgi, økte transaminaser.

Se SPC for utdypende.

Forsiktighetsregler
Immunrelatert pneumonitt, kolitt, hepatitt, endokrine sykdommer, inkl. diabetes mellitus type 1 og diabetisk ketoacidose, hypo- og hypertyreose (inkl. tyreoiditt), binyresvikt, nefritt, eksfolierende dermatologiske lidelser som pemfigoid, Stevens-Johnsons syndrom ev. toksisk epidermal nekrolyse, artralgi, samt andre immunrelaterte

bivirkninger, inkl. potensielt alvorlige hendelser som bl.a. myositt, myokarditt, encefalitt, demyeliniserende nevropati (inkl. Guillain-Barrés syndrom) og sarkoidose.

Se SPC for utdypende.

Interaksjoner
Se SLV interaksjonsanalyse.

Graviditet, amming
Graviditet: Ingen/begrensede data på bruk hos gravide. Som følge av virkningsmekanismen kan dostarlimab gi føtalt skadelige farmakologiske effekter ved bruk under graviditet. Ikke anbefalt under graviditet. Det er en risiko forbundet med bruk til kvinner i fertil alder. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter siste dose. Ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming: Amming Ukjent om dostarlimab/metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal derfor ikke brukes ved amming, og amming skal unngås i minst 4 måneder etter siste dose.

Fertilitet: Fertilitet Ikke studert.

Pasientinformasjon
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Se Nye Metoder.

Nettressurser
UpToDate Dostarlimab.

UpToDate Drug information Dostarlimab.

Kilder
SPC Jemperli.

Jemperli GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Dostarlimab: 500 mg	500 mg	C		92 318,20

L2.3.8. Andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater

L2.3.8.1. Sacituzumab

Publisert: 18.09.2023

Egenskaper
Trop-2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat (ADC). Sacituzumab, alias sacituzumabgovitekan alt. sacituzumab govitekan, er et humant, monoklonalt antistoff som gjenkjenner Trop-2. SN-38 er en topoismerase I-hemmer som er kovalent bundet til sacituzumab. Bindes til kreftceller som uttrykker Trop-2 og internaliseres med påfølgende frisetting av SN-38. SN-38 interagerer med topoisomerase I og forhindrer reparasjon av topoisomerase I-induserte enkelttrådbrudd. Resulterende DNA-skade gir apoptose og celledød.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Cmaks sacituzumabgovitekan: 242 000 ng/ml. Cmaks fritt SN-38: 91 ng/ml. Halveringstid sacituzumabgovitekan: 23,4 timer.

Metabolisme: SN-38 metaboliseres via UGT1A1.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

?! Monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har fått 2 eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst 1 for avansert sykdom.
?! Monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst 2 ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave.

Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnummer noteres i pasientjournalen. Skal kun administreres av helsepersonell med erfaring i bruk av kreftlegemidler. Komplett utstyr for gjenopplivning skal være tilgjengelig.

Anbefalt dose: 10 mg/kg/uke gitt som iv. infusjon på dag 1 og dag 8 i behandlingssyklus på 21 dager. Gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Anbefalte doseendringer ved bivirkninger: Se SPC.

Overdosering
Se G12.

Interaksjoner
Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

?! **UGT1A1-hemmere**: Samtidig administrering av sacituzumabgovitekan og hemmere av UGT1A1 kan øke forekomsten av bivirkninger på grunn av potensiell økning i systemisk eksponering av SN-38. Sacituzumabgovitekan skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får UGT1A1-hemmere (f.eks. propofol, ketokonazol, EGFR-tyrosinkinasehemmere).
?! **UGT1A1-induktorer:** Eksponering av SN-38 kan reduseres hos pasienter som får UGT1A1-enzyminduktorer samtidig. Sacituzumabgovitekan skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får UGT1A1-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir). Basert på begrensede data tilgjengelig fra pasienter som fikk UGT1A1-hemmere (n = 16) eller -induktorer (n = 5) mens de ble behandlet med sacituzumabgovitekan, var eksponeringen av fritt SN-38 hos disse pasientene sammenlig

Bivirkninger, forsiktighetsregler, kontroll og oppfølging
De vanligste: Nøytropeni (67,6 %), kvalme (62,6 %), diaré (62,5 %), fatigue (61,5 %), alopeci (45,6 %), anemi (40,7 %), forstoppelse (36,2 %), oppkast (33,6 %), nedsatt appetitt (25,7 %), dyspné (22,1 %) og smerter i abdomen (20,2 %). De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere var nøytropeni (50,7 %), leukopeni (10,5 %), diaré (10,3 %), anemi (9,3 %), fatigue (6,8 %), febril nøytropeni (6,1 %), hypofosfatemi (4,2 %), dyspné (3,1 %), lymfopeni (2,9 %), smerter i abdomen (2,8 %), kvalme (2,8 %), oppkast (2,5 %), hypokalemi (2,5 %), pneumoni (2,3 %) og økt aspartataminotransferase (2,2 %).

De *hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene* var febril nøytropeni (4,8 %), diaré (3,9 %), nøytropeni (2,6 %) og pneumoni (2 %).

Se SPC pkt 4.8 for utdypende.

Graviditet, amming
Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner: Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og i 6 måneder etter den siste dosen. Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere må bruke effektiv prevensjon under behandling med sacituzumabgovitekan og i 3 måneder etter siste dose.

Graviditet: Det er ingen tilgjengelige data på bruk av sacituzumabgovitekan hos gravide kvinner. Basert på virkningsmekanismen kan derimot sacituzumabgovitekan forårsake teratogenisitet og/eller embyroføtal dødelighet når det administreres under graviditet. Sacituzumabgovitekan inneholder en gentoksisk komponent, SN-38, og er målrettet mot celler i rask deling. Sacituzumabgovitekan skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med sacituzumabgovitekan nødvendig. Graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder skal verifiseres før initiering av behandling med sacituzumabgovitekan. Kvinner som blir gravide, må straks ta kontakt med lege.

Amming: Det er ukjent om sacituzumabgovitekan eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling med sacituzumabgovitekan og i 1 måned etter siste dose.

Fertilitet: Basert på funn hos dyr kan sacituzumabgovitekan svekke fertiliteten hos kvinner i fertil alder (se pkt. 5.3). Det er ingen data om effekten av sacituzumabgovitekan på fertilitet hos mennesker.

Informasjon til pasienten
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
Sacituzumab (Trodelvy).

Kilder
Trodelvy SPC.

Trodelvy Gilead Sciences Ireland UC
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Sacituzumabgovitekan: 200 mg	200 mg	C		12 311,20

L2.3.8.2. Talkvetamab

Publisert: 09.02.2024
Anne Sophie von Krogh

Egenskaper
Talkvetamab, alias talquetamab, er et immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispesifikt antistoff rettet mot GPRC5D- og CD3-reseptoren på T-celler. Talkvetamab bidrar til økt T-cellemediert cytotoksisitet via rekruttering av T-celler som uttrykker CD3 til celler som uttrykker GPRC5D. Dette medfører aktivering av T-celler og induserer påfølgende lysis av celler som uttrykker GPRC5D, mediert av utskilt perforin og ulike granzymer lagret i de sekretoriske vesiklene til cytotoksiske T-celler. Basert på uttrykk av GPRC5D på plasmaceller med minimal til ingen uttrykk påvist på B-celler og B-celleforstadier, er talkvetamab spesielt rettet mot myelomatoseceller.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Biotilgjengelighet er 62% ved s.c. administrering. Ved doseringsregime med 0,4 mg/kg ukentlig er median (variasjonsbredde) Tmax etter 1. og 7. behandlingsdose hhv. 3 (1-8) dager og 2 (1-6) dager. Ved doseringsregime med 0,8 mg/kg annenhver uke er median (variasjonsbredde) Tmax etter 1. og 5. behandlingsdose hhv. 3 (2-14) dager og 3 (1-8) dager.

Halveringstid: Både lineær tidsuavhengig og tidsavhengig clearance. Median total clearance er 1,64 liter/døgn ved behandlingsstart og 0,8 liter/døgn ved steady state. Tidsavhengig clearance tilsv. 48,8% av total clearance ved behandlingsstart og faller deretter eksponensielt til <5% rundt uke 16. Konsentrasjon-tid-profilen i uke 16 vil nå 90% av steady state-konsentrasjonen for regimer med 0,4 mg/kg ukentlig eller 0,8 mg/kg annenhver uke. Median t1/2 i terminalfasen er 7,56 dager ved behandlingsstart og 12,2 dager ved steady state.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

Som monoterapi til behandling av pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst 3 tidligere behandlinger, inkl. et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave.

Forbehandling og forebygging av infeksjon, se SPC.

Kun til s.c. bruk. Skal gis av helsepersonell med tilgang til relevant medisinsk personell og nødvendig medisinsk utstyr for å håndtere alvorlige reaksjoner som CRS og nevrologisk toksisitet (inkl. ICANS). For informasjon og

tabeller for korrekt injeksjonsvolum, se pakningsvedlegget. Nødvendig volum injiseres s.c. i abdomen (foretrukket injeksjonssted). Alternativt kan talkvetamab injiseres s.c. andre steder (f.eks. lår). Ved behov for flere injeksjoner skal injeksjonene ha minst 2 cm mellomrom. Skal ikke injiseres i tatoveringer eller arr eller i områder hvor huden er rød, har blåmerker, er øm, hard eller ikke er intakt.

Bør administreres i hht opptrappingsplan i tabell 1 i SPC for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av CRS og ICANS. Etter opptrappingsfasen gis legemiddelet s.c. hver eller annenhver uke (hver 2. uke) iht. doseringsplan.

Overdosering
Se G12.

Interaksjoner
DMP interaksjonssøk: Talkvetamab.

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Talkvetamab medfører frigjøring av cytokiner (se SPC pkt. 5.1) som kan hemme aktiviteten til cytokrom P450 (CYP)-enzymer, og potensielt gi økt eksponering av CYP-substrater. Den høyeste risikoen for legemiddelinteraksjon forventes fra oppstart av opptrappingsfasen med talkvetamab og opptil 9 dager etter første behandlingsdose, samt under og etter CRS (se SPC pkt. 4.4).

Toksisitet eller legemiddelkonsentrasjon skal overvåkes for legemidler som er CYP (f.eks. CYP2C9, CYP2C19 (f.eks. klopidogrel), CYP3A4/5, CYP2D6 (f.eks. flekainid))-substrater hvor minimale konsentrasjonsendringer kan medføre alvorlige bivirkninger. Dosen av CYP (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substratlegemidler som brukes samtidig skal justeres ved behov.

Bivirkninger
Se SPC pkt 4.8 for utdypende.

Svært vanlige og vanlige

?! Anemi, leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni, blødning, febril nøytropeni
?! Neglforandringer, utslett, xerose (inkl tørre øyne og tørr hud) og stomatitt
?! Abdominalsmerter, diaré, dysfagi, dysgeusi, forstoppelse, kvalme, munntørrhet, oppkast
?! Fatigue, feber, frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet, redusert vekt, smerter, ødem, kløe, alopesi
?! Cytokinfrigjøringssyndrom, hypogammaglobulinemi (inkl. IgG <500 mg/dl), bakteriell infeksjon, covid-19, soppinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sepsis, viral infeksjon, dyspné, hoste, orale smerter.

Forsiktighetsregler
Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) ev. med akutt hjerte/lungesviktsyndrom, DIC, nyre- og/eller leversvikt. Videre immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), oral toksisitet, infeksjoner, hypogammaglobulinemi, cytopeni, hudreaksjoner.

Vaksiner: Immunrespons på vaksiner kan reduseres ved bruk av talkvetamab. Sikkerhet ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter talkvetamabbehandling er ikke undersøkt. Vaksinering med levende virusvaksiner er ikke anbefalt i minst 4 uker før behandlingsoppstart, under behandling og i minst 4 uker etter behandling. Ved uventet eksponering under graviditet, se Graviditet, amming og fertilitet.

Bilkjøring og bruk av maskiner: Talkvetamab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pga. potensialet for ICANS er det risiko for nedsatt bevissthetsnivå. Pasienten skal instrueres om å unngå å kjøre bil og håndtere maskiner under og i 48 timer etter fullføring av doseringsplan for opptrapping av talkvetamab, samt ved ev. ny forekomst av nevrologiske symptomer.

Se SPC for utdypende.

Graviditet, amming
Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner: Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose.

Graviditet: Det er ingen tilgjengelige data på bruk av talkvetamab hos gravide kvinner eller data fra dyr for vurdering av risikoen til talkvetamab ved graviditet. Det er kjent at humant IgG passerer placenta etter første trimester av graviditeten. Talkvetamab har derfor potensial til å overføres fra moren til fosteret under utvikling. Effekten av talkvetamab på fosteret under utvikling er ukjent. Talkvetamab er ikke anbefalt hos gravide kvinner og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom talkvetamab brukes under graviditet, kan det

forventes redusert immunrespons på vaksiner hos nyfødte. Følgelig skal nyfødtvaksinering med levende vaksiner som BCG-vaksine utsettes til 4 ukers alder.

Amming: Det er ukjent om talkvetamab blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Da potensialet for alvorlige bivirkninger av talkvetamab hos spedbarn som ammes er ukjent, skal pasienter ikke amme under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose.

Fertilitet: Det er ingen data på effekten av talkvetamab på fertilitet. Effekter av talkvetamab på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

Informasjon til pasienten
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
ID2023_052 Talquetamab

Kilder
Talvey SPC

Talvey Janssen-Cilag International N.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Talkvetamab: 2 mg	1.5 ml	C		6 385,50
Injeksjonsvæske, oppløsning	Talkvetamab: 40 mg	1 ml	C		80 777,70

L2.3.8.3. Elranatamab

Publisert: 09.02.2024
Anne Sophie von Krogh

Egenskaper
Elranatamab er et IgG2-kappa-bispesifikt antistoff avledet av to monoklonale antistoffer (mAs) til injeksjon. Elranatamab produseres ved hjelp av to rekombinante cellelinjer fra eggstokk i kinesisk hamster (CHO).

Elranatamab er et bispesifikt T-celleaktiverende antistoff som binder CD3-epsilon på T-celler og B-cellemodningsantigen (BCMA) på plasmaceller, plasmablaster og myelomatoseceller. Bindingen av elranatamab til BCMA på tumorceller og CD3 på T-celler er uavhengig av den opprinnelige T-cellereseptorens (TCR) spesifisitet eller avhengighet av molekyler i MHC-klasse 1 (major histocompatibility complex). Elranatamab-aktiverte T-celler førte til frigjøring av proinflammatoriske cytokiner og resulterte i lysering av myelomatoseceller.

Farmakokinetikk
Absorpsjon: Den forventede gjennomsnittlige biotilgjengeligheten var 56,2 % ved subkutan administrering.

Halveringstid: Median Tmaks etter s.c. administrering på tvers av alle dosenivåer varierte fra 3 til 7 dager.

Se SPC for utdypende.

Indikasjoner
Spesialistoppgave.

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling..

Dosering og administrasjon
Spesialistoppgave.

Anbefalt doseringsplan: De anbefalte dosene er opptrappingsdoser på 12 mg på dag 1 og 32 mg på dag 4, etterfulgt av en full behandlingsdose på 76 mg per uke fra uke 2 til uke 24 (se SPC tabell 1). Hos pasienter som

har fått minst 24 ukers behandling og som har oppnådd respons, bør doseringsintervallet gå over til annenhver uke.

Administreres *subkutant* av helsepersonell som har fått tilstrekkelig opplæring, og egnet medisinsk utstyr for å håndtere alvorlige reaksjoner, inkludert cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) (se SPC pkt. 4.4) skal være tilgjengelig.

Bør administreres i henhold til opptrappingsplanen i SPC tabell 1 for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av CRS og ICANS. På grunn av risikoen for CRS og ICANS skal pasienter overvåkes for tegn og symptomer i 48 timer etter administrering av begge opptrappingsdosene, og få instruksjon om å oppholde seg i nærheten av en helseinstitusjon (se SPC pkt. 4.4).

Overdosering
Se G12.

Interaksjoner
DMP interaksjonssøk: Elranatamab.

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med elranatamab.

Den første frigjøringen av cytokiner i forbindelse med oppstart av behandling med elranatamab kan hemme cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Den høyeste risikoen for interaksjon forventes å oppstå under og opptil 14 dager etter opptrappingsdoseringen samt under og opptil 14 dager etter CRS. I denne perioden skal toksisitet eller legemiddelkonsentrasjoner overvåkes hos pasienter som samtidig får sensitive CYP-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. ciklosporin, fenytoin, sirolimus og warfarin). Dosen av det samtidig administrerte legemidlet skal justeres etter behov.

Bivirkninger
Se SPC pkt 4.8 for utdypende.

De *vanligste* bivirkningene er CRS (57,9 %), anemi (54,1 %), nøytropeni (44,8 %), fatigue (44,3 %), infeksjon i øvre luftveier (38,8 %), reaksjon på injeksjonsstedet (38,3 %), diaré (37,7 %), pneumoni (37,2 %), trombocytopeni (36,1 %), lymfopeni (30,1 %), nedsatt appetitt (26,8 %), pyreksi (27,3 %), utslett (26,2 %), artralgi (25,1 %), hypokalemi (23,0 %), kvalme (21,3 %) og tørr hud (21,3 %).

Alvorlige bivirkninger er pneumoni (30,6 %), sepsis (15,3 %), CRS (12,6 %), anemi (5,5 %), infeksjon i øvre luftveier (4,9 %), urinveisinfeksjon (3,3 %), febril nøytropeni (2,7 %), dyspné (2,2 %) og pyreksi (2,2 %).

Advarsler og forsiktighetsregler
Se SPC pkt 4.4 for utdypende.

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), nevrologiske toksisiteter, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), infeksjoner, nøytropeni og hypogammaglobulinemi.

Vaksinasjon med levende virusvaksiner anbefales ikke i løpet av de siste 4 ukene før første dose, under behandling og i minst 4 uker etter behandling.

Graviditet, amming
Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner: Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i 6 måneder etter siste dose.

Graviditet: Det er ingen data fra mennesker eller dyr på bruk av elranatamab under graviditet. Det er kjent at humant immunglobulin (IgG) krysser placenta etter første trimester av graviditeten. Basert på virkningsmekanismen kan elranatamab forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne, og elranatamab er derfor ikke anbefalt til bruk under graviditet. Elranatamab er forbundet med hypogammaglobulinemi, og måling av immunglobulinnivåer skal derfor vurderes hos nyfødte av mødre behandlet med elranatamab.

Amming: Det er ukjent om elranatamab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller melk fra dyr, om det påvirker spedbarn som ammes, eller om det påvirker melkeproduksjonen. Det er kjent at humant IgG blir skilt ut i morsmelk. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, og amming anbefales derfor ikke under behandling med elranatamab og i 6 måneder etter siste dose.

Fertilitet: Det er ingen data på effekten av elranatamab på fertilitet hos mennesker. Effekter av elranatamab på fertiliteten hos hanner og hunner har ikke blitt evaluert i dyrestudier.

Informasjon til pasienten
Prevensjon. Bivirkninger.

Metodevurdering
ID2023_079 Elranatamab (Elrexfio).

Nettressurser

?! OUS metodebok: Åpen fase 3 studie. Blod 368-370 MagnetisMM-7 Arm A. Elranatamab.
?! Elrexfio EMA.
?! Elranatamab FDA.

Kilder
Elrexfio SPC.

L2.4. Aromatasehemmere

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Aromatasehemmere reduserer østrogennivået hos postmenopausale kvinner ved å hemme perifer østrogendannelse (aromatisering). Aromatase (CYP19) finnes i fettvev, lever og flere andre vev og danner østrogen fra androgen. Det dannes hovedsakelig østron (som videreomdannes til østradiol) fra androstendion og i mindre grad østradiol fra testosteron. Aromatasehemmere blokkerer denne enzymaktiviteten. Midlene brukes i behandling av metastaserende brystkreft hos postmenopausale kvinner. Sjansen for respons er størst hvis det er påvist østrogenreseptorer i tumorvevet. Midlene blokkerer ikke ovarial østrogensyntese, og de har derfor ingen plass i behandling av premenopausal brystkreft.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

L2.4.1. Anastrozol, letrozol

Publisert: 21.06.2021

Se også Aromatasehemmere

Egenskaper
Anastrozol og letrozol, er ikke-steroide selektive aromatasehemmere. Midlene senker østrogennivåene nesten komplett. De har ikke signifikant effekt på binyrebarken eller ovariene. Anastrozol og letrozol har svært like farmakologiske egenskaper.

Farmakokinetikk

a) *Anastrozol:* Biotilgjengeligheten er ca. 80 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i stor grad i leveren via P450-isoenzymer til inaktive metabolitter. Halveringstiden er 2 døgn.
b) *Letrozol:* Biotilgjengeligheten er 100 % ved peroral tilførsel. Metaboliseres i leveren via CYP2A6 og CYP3A4. Inaktiv hovedmetabolitt. Halveringstiden er ca. 2 døgn.

Indikasjoner
Hormonreseptorpositiv brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Dosering og administrasjon
Gis peroralt. Vanlige doser er:

a) *Anastrozol:* 1 mg daglig
b) *Letrozol:* 2,5 mg daglig

Overdosering
Se G12 A (G12.5.1) og L (G12.5.12)

Bivirkninger
Som regel milde. Vanligst er hodepine, kvalme, diaré, hetetokter, skjedetørrhet, hudutslett, tretthet, muskel- og skjelettsmerter.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Skal ikke brukes hos premenopausale kvinner.

Forsiktighetsregler
Manglende dokumentasjon om bruk ved sterkt nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Anastrozol Medical Valley Medical Valley Invest AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Anastrozol: 1 mg	98 stk	C	b	1 977,80

Letrozol Medical Valley Medical Valley Invest AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	100 stk	C	b	1 670,30
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	30 stk	C	b	526,50

Arimidex Orifarm AS

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Anastrozol: 1 mg	98 stk	C	b	1 977,80

Arimidex Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Anastrozol: 1 mg	98 stk	C	b	1 977,80

Femar Abacus Medicine A/S

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	100 stk	C	b	1 670,30

Femar Novartis Norge (2)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	100 stk	C	b	1 670,30
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	30 stk	C	b	526,50

Letrozol Accord Accord Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	100 stk	C	b	1 670,30
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	30 stk	C	b	526,50

Letrozol Orifarm Orifarm Generics (3)

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	30 stk	C	b	526,50

Letrozol Orifarm Orifarm Generics (3)

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	100 stk	C	b	1 670,30

Letrozol accord Accord Healthcare
Godkjenningsfritak. Søknad Legemiddelverket via apotek.

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Letrozol: 2.5 mg	30 stk	C		–

L2.4.2. Eksemestan

Publisert: 21.06.2021

Se også Aromatasehemmere

Egenskaper
Eksemestan er en irreversibel steroidal aromatasehemmer som hindrer omdannelse av androgener til østrogener i perifere vev.

Farmakokinetikk
Den absolutte biotilgjengeligheten hos mennesker er ukjent. Biotilgjengeligheten øker ved samtidig inntak av mat. Eksemestan er gjenstand for en betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren via CYP3A4. Utskilles via gallen og via nyrene. Halveringstiden er ca. 24 timer.

Indikasjoner
Behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Dosering og administrasjon
25 mg daglig. Bør tas med mat. Dosejusteringer er ikke nødvendig.

Overdosering
Se G12 E (G12.5.5)

Bivirkninger
Bivirkningene er moderate. Vanligst er hetetokter og kvalme, tretthet, svette og svimmelhet.

Graviditet, amming
Kontraindisert. Skal ikke brukes hos premenopausale kvinner.

Forsiktighetsregler
Forsiktighet ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Aromasin Pfizer AS

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eksemestan: 25 mg	100 stk	C	b	3 673,70

Exemestan Sandoz Sandoz - København

Form	Virkestoff/styrke		R.gr.	Ref.	Pris
Tablett	Eksemestan: 25 mg	100 stk	C	b	3 673,70

L2.5. Midler til fotodynamisk terapi

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Flere legemidler som inneholder ulike porfyrinderivater er utviklet for fotodynamisk behandling. Prinsippet for terapien er først å tilføre preparatet, lokalt eller systemisk, og deretter å bestråle tumor med lys av ulike bølgelengder (definert litt forskjellig for de enkelte stoffene) ved bruk av spesiallampe eller laser. Mekanismen for den tilsiktede cytotoksiske effekten er at de fotoaktive porfyrinene absorberer lyset og fluorescerer. Dette fører til lokal skade, fortrinnsvis ved dannelse av reaktive frie oksygenradikaler.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

L2.5.1. Metylaminolevulinat

Publisert: 21.06.2021

Se også Midler til fotodynamisk terapi

Egenskaper
Metylaminolevulinat applisert lokalt gir opphav til fotoaktive porfyriner intracellulært. Ved belysning fluorescerer disse og gir lokal celleskade.

Indikasjoner
Tynne eller ikke-keratotiske og ikke-pigmenterte aktiniske keratoser i ansiktet og på issen, der annen behandling er mindre egnet. Overflatisk eller nodulær basalcellekreft, der annen terapi ikke er egnet pga. mulige komplikasjoner eller dårlig kosmetisk resultat. Plateepitelkarsinom in situ.

Dosering og administrasjon
Preparatet appliseres som krem ca. 3 timer før eksponering for rødt lys (570–670 nm, eller smalere spektrum) fra spesiallampe med definerte filtre. Behandlingen bør gis to ganger.

Bivirkninger
Hovedsakelig ulike typer lokale hudreaksjoner, med kløe, svie, erytem, sjeldnere vesikkeldannelse og ulcerasjoner.

Overdosering
Se G12 M (G12.5.13)

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Virkningsmekanismen tilsier en mulig effekt på fosterets vekst og utvikling. Trolig ingen risiko ved lokalbehandling pga. svært lav biotilgjengelighet. *Amming:* Erfaring med bruk hos ammende mangler. Teoretisk liten overgang til morsmelk.

Forsiktighetsregler
Unngå soleksponering den første tiden etter behandling.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Metvix Galderma Nordic AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Krem	Metylaminolevulinat: 160 mg	2 g	C	h	2 368,20

L2.5.2. Temoporfin

Publisert: 21.06.2021

Se også Midler til fotodynamisk terapi

Egenskaper
Lysaktivt porfyrinderivat til systemisk bruk. Intracellulært temoporfin absorberer lys og utøver lokal cytotoksisitet.

Farmakokinetikk
Tilgjengelige data er begrenset. Temoporfin utskilles via gallen i feces. Halveringstiden er mer enn 30 timer.

Indikasjoner
Palliativ behandling av fremskreden plateepitelkreft i hode og hals hos pasienter som ikke er egnet for stråleterapi, kirurgi eller systemisk kjemoterapi.

Dosering og administrasjon
Midlet gis intravenøst. Behandlingsstedet belyses med laser ved 652 nm. Se spesiallitteratur.

Overdosering
Se G12 T (G12.5.20)

Bivirkninger
Pasientene blir midlertidig sterkt lysfølsomme etter behandlingen, og forholdsregler må tas for å unngå sollys og sterkt innendørs lys. Se spesiallitteratur.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

L2.5.3. Porfimernatrium

Publisert: 21.06.2021

Se også Metylaminolevulinat

Egenskaper
Lysaktivt porfyrinderivat til systemisk bruk. Intracellulært porfimernatrium absorberer lys og utøver lokal cytotoksisitet.

Farmakokinetikk
Metaboliseres i leveren via esteraser. Utskilles hovedsakelig via gallen. Halveringstiden er lang, 17–20 dager.

Indikasjoner
Palliativ behandling av obstruktiv intrabronkial ikke-småcellet lungekreft og spiserørskreft når konvensjonell behandling ikke er effektiv eller egnet.

Dosering og administrasjon
Midlet gis intravenøst. Behandlingsstedet belyses fiberoptisk ved 630 nm. Se spesiallitteratur. Behandlingen bør foregå i klinikker eller sentre med erfaring med endoskopiske lasermetoder og bruk av fotodynamisk behandling.

Overdosering
Se G12 P (G12.5.16)

Bivirkninger
Pasientene blir midlertidig sterkt lysfølsomme etter behandlingen, og forholdsregler må tas for å unngå sollys og sterkt innendørs lys. Lett obstipasjon. Dyspne, hoste, brystsmerter og andre lokale reaksjoner fra det behandlede området. Se spesiallitteratur.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

L2.6. Radiofarmaka

Publisert: 21.06.2021

L2.6.1. Radium-223

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Radium-223 er en alfa-emitterende radionuklid. Aktiv del, radium-223 (som radium-223-diklorid) imiterer kalsium og søker seg selektivt mot skjelettet, danner komplekser med benmineralet hydroksyapatitt og akkumuleres i benvev i områder med høy turnover som skjelettmetastaser. Alfa-stråling er høyenergetisk og skader DNA i nærliggende tumorceller, men har kort rekkevidde (mindre enn 0,1 millimeter), noe som gir lite skade på omkringliggende normalt vev.

Farmakokinetikk
Fysisk halveringstid av radium-223 er 11,4 dager. Etter intravenøs injeksjon akkumuleres radium-223 i benvev og skjelettmetastaser. Etter 4 timer gjenfinnes ca. 60% av aktiviteten i skjelettmetastaser. Radium-223 metaboliseres ikke i kroppen. Utskillelsen skjer i feces, 25% av radioaktiviteten er utskilt etter 48 timer.

Indikasjoner
- Radium-223 skal kun brukes som monoterapi eller i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)
- bare hos pasienter med symptomgivende benmetastaser
- bare hos pasienter uten kjente viscerale metastaser
- bare ved sykdomsprogresjon etter minst to tidligere linjer med systemisk behandling av mCRPC (annet enn GnRH-analoger) eller når annen tilgjengelig systemisk mCRPC-behandling ikke er egnet.
- Radium-223 er kontraindisert i kombinasjon med abirateronacetat og prednison/prednisolon

Radium-223 er ikke anbefalt:

- hos pasienter med et lavt nivå av osteoblastiske benmetastaser
- hos pasienter som bare har asymptomatiske benmetastaser eller
- i kombinasjon med andre systemiske kreftbehandlinger enn GnRH-analoger.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dosering av radium-223 er 50 kBq per kg kroppsvekt gitt intravenøst hver 4. uke, totalt 6 injeksjoner. Skal kun administreres og håndteres av personer autorisert til å håndtere radiofarmaka i egnede kliniske omgivelser, og etter at pasienten er vurdert av kvalifisert lege.

Overdosering
Fra kap G12.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er diaré, kvalme, oppkast og trombocytopeni. De alvorligste bivirkningene er trombocytopeni og nøytropeni.

Graviditet, amming
Graviditet: Fra G7. *Amming:* Fra G8.

Forsiktighetsregler
Hematologisk vurdering skal utføres før hver dose av radium-223.

Det er sendt ut eget Kjære helseperonell-brev (2014) om midlertidig legemiddelmangel.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2015) om opphør av behov for filtrering.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2015) om endring i NIST standard referansemateriale

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2016) om endring i NIST standard referansemateriale

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (2017) om at Xofigo ikke skal gis sammen med abirateronacetat og prednisolon/prednison pga. økt risiko for dødsfall og benbrudd.

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (mars 2018) om at Xofigo er er kontraindisert i kombinasjon med abirateronacetat og prednisolon/prednison

Det er sendt ut eget Kjære helsepersonell-brev (august 2018): Xofigo (radium-223-diklorid): nye begrensninger for bruk på grunn av økt risiko for frakturer og mulig økt risiko for død om at Xofigo er er kontraindisert i kombinasjon med abirateronacetat og prednisolon/prednison.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Radium-223 (Xofigo): Andrelinjebehandling av prostatakreft

Kilder
Radium-223 Radium-223

Xofigo Bayer AG
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Radium (223Ra): 1100 kBq	6 ml	C		51 979,30

L2.6.2. Peptidreseptor radionuklider (PRRT)

Publisert: 21.06.2021

L2.6.2.1. 177Lu-DOTA-TATE

Publisert: 21.06.2021

Se også T24.2.2.3 Behandling med 177Lu-somatostatinreseptoranalog (T24.2.2.3)

Egenskaper
Lutetium -177 (177Lu) merket DOTA-somatostatinreceptoranalogen, Lutetium(177Lu)oksodotreotid (177Lu DOTA-TATE) har høy affinitet for somatostatinreseptorer, særlig type 2. Høyt differensierte nevroendokrine tumores (NET, eller neoplasier; NEN) har høy konsentrasjon av somatostatinreseptorer i sin cellemembran, særlig type 2. Lutetium-177 er et β-avgivende radionuklid med maks. penetreringsområde i vev på 1,7 mm (gjennomsnittlig penetreringsområde på 0,23 mm). 177Lu DOTA-TATE som bindes til somatostatinreseptorene intenaliseres i cellene, og bestrålingen medfører celledød.

Farmakokinetikk
Ved konsentrasjonen som brukes (ca. 10 mikrog/ml totalt, for både frie og radiomerkede former), utøver ikke peptid-oksodotreotidet noen klinisk relevant farmakodynamisk effekt.

Indikasjoner
Lutetium (177Lu) DOTA-TATE er indisert for behandling av inoperable eller metastatiske, progressive, høyt differensierte (G1 og G2), somatostatinreseptorpositive gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer (GEP-NET) hos voksne. Indikasjon for behandling avgjøres basert på preterapeutisk PET-undersøkelse med Gallium-68 DOTA-TOC. PER med Gallium-68 DOTA-TOC vil også være sentral undersøkelse for vurdering av behandlingseffekt.

Dosering og administrasjon
Se spesiallitteratur og SPC.

Overdosering
Se G12

Bivirkninger
Se spesiallitteratur og SPC.

De vanligste bivirkningene (se Netter-1 studien) er kvalme (69%) og oppkast (47%), diare (29%), og smerte (26%), spesielt i begynnelsen av infusjonen. Kausaliteten til kvalme/oppkast kompliseres av den emetiske effekten av infusjon av aminosyrer som administreres samtidig for å beskytte nyrene. I ukene mellom og etter behandling sees renal påvirkning og forbigående benmargssuppresjon hos < 50 %; trombocytopeni (25 %), lymfopeni (22,3 %), anemi (13,4 %), pancytopeni (10,2 %). Andre vanlige bivirkninger mellom og etter behandlinger er uttalt tretthet (40 %), hodepine 16 %), muskelrelaterte smerter (29 %), hårtap (11 %) og nedsatt matlyst (13,4 %). På lang sikt (mndr til år) kan sees alvorlig renal påvirkning (< 1 %), alvorlig benmargssuppresjon (myelodysplasi og pancytopeni (< 1 %) og leversvikt (< 1 %).

For utdypende vedrørende *benmargstoksisitet*, *nefrotoksisitet* og *hormonelle kriser*, se SPC.

Graviditet, amming
Se SPC.

Forsiktighetsregler, interaksjoner og kontraindikasjoner
Se SPC.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon.

Metodevurdering
Peptidreseptorradionuklidterapi basert på 177Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft - klarert 09.04.2018 og sendt til beslutning.

Full rapport ID2016_065

Kilder
177Lu-DOTA-TATE Lu-DOTA-TATE

Lutathera Advanced Accelerator Applications
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, oppløsning	Lutetium (177Lu) oksodotreotid: 370 MBq	1 stk	C		243 239,80

L2.7. Midler som motvirker toksisitet av cytostatika

Publisert: 21.06.2021

L2.7.1. Deksrazoksan

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Deksrazoksan motvirker veksthemmende effekter og DNA-skade indusert av antrasykliner og antracendioner. Deksrazoksan er en EDTA-analog som lett penetrerer cellemembraner. Intracellulært hydrolyseres deksrazoksan til ADR-925 som er en kraftig kelator for jern og toverdige kationer. ADR-925 kelaterer jern, fjerner jern fra jernantrasyklinkomplekset eller binder jern i cellen og reduserer derved dannelse av ødeleggende reaktive oksygenradikaler. Topoisomerase II vil også hemmes, men i motsetning til ved antrasykliner induseres ikke kjedebrudd i DNA.

Farmakokinetikk
Deksrazoksan har en terminal eliminasjonshalveringstid på 2–9 timer. Ekskresjonen skjer hovedsakelig i nyrene, 40–60 % av total mengde deksrazoksan skilles uendret ut i urinen.

Indikasjoner
Deksrazoksan brukes til behandling av ekstravasasjon av antrasyklin. Det er også vist beskyttende effekt av deksrazoksan mot antrasyklinindusert kardiotoksisitet, men verdien av denne behandlingen er ennå ikke klarlagt.

Dosering og administrasjon
Anbefalt dose er 1000 mg/m2 kroppsoverflate som intravenøs infusjon gitt over 1–2 timer dag 1 og 2, og 500 mg/m2 som intravenøs infusjon gitt over 1–2 timer dag 3. Første infusjon skal startes så raskt som mulig og innen 6 timer etter ekstravasasjon. Infusjonen skal gis i en stor vene i en ekstremitet eller et område som ikke er påvirket av ekstravasasjonen.

Bivirkninger
Vanlige bivirkninger er kvalme/oppkast, diaré, stomatitt og beinmargsdepresjon. Påvirket leverfunksjon (forhøyet ALAT/ASAT) forekommer også. Samtlige bivirkninger er raskt reversible.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide mangler. Dyreforsøk har vist teratogen effekt. *Amming:* Brukes som del av cytostatikabehandling hvor amming er kontraindisert.

Forsiktighetsregler
Da nedsatt nyrefunksjon kan redusere eliminasjonshastigheten for deksrazoksan, bør pasienter med allerede svekket nyrefunksjon overvåkes for tegn på hematologisk toksisitet.

Kontroll og oppfølging
Deksrazoksan kan øke toksisiteten indusert av den kjemoterapisyklusen som pågikk da uhellet skjedde, noe som krever nøye overvåking av hematologiske parametre.

Informasjon til pasient
Bivirkninger. Prevensjon

Kilder
Deksrazoksan Deksrazoksan

Savene Clinigen Healthcare B.V.

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Deksrazoksan: 20 mg	1 Sett	C		138 500,90

L2.7.2. Mesna

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Mesna (2-merkaptoetansulfonat) er en sulfhydrylforbindelse som konsentreres i urinen og beskytter mot de toksiske virkningene i de nedre urinveiene av metabolitter (særlig akrolein) av syklofosfamid og ifosfamid. Har bare beskjeden og kortvarig beskyttende effekt mot nyreskade. Synes ikke å svekke den cytostatiske effekten av syklofosfamid/ifosfamid.

Farmakokinetikk
Mesna metaboliseres raskt og nesten fullstendig i blodet ved oksidering til inaktiv metabolitt, dimesna. Denne utskilles, men reabsorberes delvis i nyretubuli og spaltes der via glutation reduktase til aktivt mesna. Utskilles hovedsakelig via nyrene. Halveringstiden for mesna er ca. 20 minutter og for dimesna 1–2 timer.

Indikasjoner
Forebyggende mot nedre urinveisskade av ifosfamid eller syklofosfamid. Skal gis til alle som får ifosfamid, pasienter som får syklofosfamid i høy dosering, dem som tidligere har fått cystitt ved behandling med syklofosfamid og dessuten til dem som har fått strålebehandling mot lille bekken eller har hatt urinveisobstruksjon tidligere.

Dosering og administrasjon
Mesna gis oftest intravenøst i tilslutning til administrasjonen av ifosfamid eller høye doser syklofosfamid. Det må tilføres hyppig, f.eks. ca. hver 4. time, og gis fra ca. 0,5 time før til ca. 12 timer etter ifosfamid eller syklofosfamid. Den totale dosen er ofte ca. 60 % av ifosfamiddosen (se spesiallitteratur).

Bivirkninger
Vanlig forekommende: kvalme, brekninger, diaré. Hypotensjon. Hudkløe. Sjeldne: allergiske reaksjoner.

Graviditet, amming
Graviditet: Erfaring med bruk hos gravide er begrenset. *Amming:* Opplysninger mangler om bruk under amming.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet for mesna og andre tiolforbindelser.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Uromitexan Baxter Medical AB

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Injeksjonsvæske, oppløsning	Mesna: 100 mg	10×10 ml	C		1 351,80
Injeksjonsvæske, oppløsning	Mesna: 100 mg	15×4 ml	C		825,60
Tablett	Mesna: 400 mg	10×1 stk	C	h	380,-
Tablett	Mesna: 400 mg	20×1 stk	C	h	723,80
Tablett	Mesna: 600 mg	20×1 stk	C	h	1 705,-

L2.7.3. Rasburikase

Publisert: 21.06.2021

Egenskaper
Rasburikase er et enzym som katalyserer omdannelsen av urinsyre, som er produkt av purinnedbrytning, til allantoin. Allantoin er vannløselig og skilles lett ut via nyrene. Ved tilførsel av rasburikase kan dermed opphopningen av urinsyre og risikoen for hyperuremiske komplikasjoner, særlig nyresvikt, unngås ved tilstander med stor nedbrytning av maligne celler. Rasburikase virker raskt og gir vanligvis normalisering av urinsyrenivået innen 4 timer.

Farmakokinetikk
Metaboliseres sannsynligvis som andre proteiner, f.eks. ved peptidhydrolyse. Halveringstiden er 16–21 timer.

Indikasjoner
Behandling og profylakse mot akutt hyperurikemi, for å forhindre akutt nyresvikt hos pasienter med hematologisk malignitet med høy tumorbelastning og risiko for rask nedbrytning av tumorceller når kjemoterapi startes.

Dosering og administrasjon
Vanligvis 0,2 mg/kg/dag i 5–7 dager, gitt som intravenøs infusjon. Se spesiallitteratur.

Bivirkninger
Allergiske reaksjoner forekommer. Methemoglobinemi og hemolyse er rapportert, og er trolig resultat av H_2O_2 som produseres ved den enzymatiske omdannelsen av urinsyre til allantoin. Dette forekommer meget sjelden, hos disponerte pasienter (G6PD-mangel).

Graviditet, amming
Opplysninger mangler om bruk under graviditet og amming.

Forsiktighetsregler
Vær oppmerksom på muligheten for allergiske reaksjoner, særlig hos personer med atopi.

Informasjon til pasient
Prevensjon. Bivirkninger.

Kilder

Fasturtec Sanofi Winthrop Industrie

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Rasburikase: 1.5 mg	3 Sett	C		2 383,80

L2.7.4. Andre

Leukovorin
Aktuelt i forbindelse med høydose metotreksat. Se Folinat og Metotreksat.

Allopurinol
Aktuelt ved stor tumorbyrde der en forventer rask kjemoterapieffekt med fare for tumorlysesyndrom.
Se Allopurinol (L17.6.1). Se også Nasjonal faglig retningslinje Lymfekreft kap 19 Tumorlysesyndrom, samt Kreftlex Forebygge utvikling av tumorlysesyndrom.

Merk SPC pkt 4.4 vedrørende HLA-B*5801-allelet hos visse etniske, spesielt asiatiske, populasjoner og utvikling av hypersensitivitetssyndrom og Stevens-Johnson syndrom ev. toksisk epidermal nekrolyse.

L2.8. CAR T

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 16.09.2022

Generelt
Ved en avansert form for immunterapi, såkalt adoptiv T-celleterapi ev. kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi, benyttes autologe T-celler som reprogrammeres til å gjenkjenne spesifikke antigener på kreftcellenes overflate. På denne måten målrettes pasientens egne T-celler til å angripe og drepe kreftceller. Ved slik behandling høstes pasientens T-celler fra perifert blod og sendes deretter til et produksjonssenter hvor de gjennomgår en genetisk modifisering slik at de uttrykker kimære antigenresptorer (CAR) rettet spesifikt mot tumorantigen, ekspanderes ex vivo, og gis deretter tilbake til pasienten.

De seneste årene har kliniske studier med CAR T-celler mot B-celleantigenet CD19 gitt lovende resultater i pasienter med B-cellemaligniteter. Se også Melenhorst JJ, Chen GM, Wang M, et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. Nature. 2022;602(7897):503-509. doi:10.1038/s41586-021-04390-6.

I Norge vil foreløpig denne behandlingen kun anvendes som ledd i kliniske studier.

L2.8.1. Tisagenlekleucel

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 31.10.2022

Egenskaper
Tisagenlekleucel er et infusjonspreparat bestående av genetisk modifiserte autologe T-celler som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot antigenet CD19.

Farmakokinetikk
Se https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm

Indikasjoner

?! *Akutt lymfoblastisk B-celleleukemi* (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med ≥2 tilbakefall hos pediatriske og unge voksne pasienter opptil og inkl. 25 år.

?! *Residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom* (DLBCL) etter ≥2 systemiske behandlinger hos voksne.
?! *Residivert eller refraktært follikulært lymfom* (FL) etter ≥2 systemiske behandlinger hos voksne.

Dosering og administrasjon
Se https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm

Bivirkninger
Cytokine release syndrome - se tocilizumab Tocilizumab (L17.2.8).

Nevrologisk toksisitet som kan være livstruende.

Se https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf

Graviditet, amming
Graviditet: Opplysninger mangler. Det er ikke kjent om tisagen lecleucel kan overføres til fosteret og forårsake fostertoksisitet, inkludert B-celletap.*Amming:* Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen.

Forsiktighetsregler
Se https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm

Kontroll og oppfølging
Se https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm

Informasjon til pasient
Se https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm

Metodevurdering
Tisagenlekleucel (Kymriah) : Behandling av akutt lymfoblastisk leukemi

Tisagenlekleucel (Kymriah) II: Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

Tisagenlekleucel (Kymriah) II - Revurdering: Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

Kilder
Tisagenlekleucel Tisagenlekleucel

Kymriah Novartis Europharm Limited
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, dispersjon		1 stk	C		3 159 899,-

L2.8.2. Aksikabtagenciloleucel

Publisert: 21.06.2021
Sist endret: 31.10.2022

Egenskaper
Aksikabtagenciloleucel (aksikaptagen) er genmodifiserte autologe T-celler som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR T) spesifikt rettet mot CD19.

Pasientens egne T-celler høstet og genmodifisert *ex vivo* ved retroviral transduksjon, til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR), som består av en murin anti-CD19 enkeltkjedet variabel del (scFv) koblet til CD28- og CD3-zeta kostimulerende domener. Anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler ekspanderes og infunderes tilbake i pasienten, der de kan gjenkjenne og eliminere målceller som uttrykker CD19.

Farmakokinetikk
Se SPC

Indikasjoner

?! Voksne pasienter med residivert eller refraktært *diffust storcellet B-cellelymfom* (DLBCL) og *primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom* (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.
?! Voksne pasienter med residivert eller refraktært *follikulært lymfom* (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling.
?! Ikke indisert for behandling av pasienter med *primært CNS-lymfom*.

Dosering og administrasjon
Se SPC og https://www.yescarta.com/wp-content/uploads/yescarta-pi.pdf

Påse at tocilizumab og akuttmedisinsk utstyr er tilgjengelig før infusjon og under recovery-perioden.

Bivirkninger
Cytokine release syndrome - se tocilizumab Tocilizumab (L17.2.8).

Nevrologisk toksisitet som kan være livstruende.

Se SPC, https://www.yescarta.com/wp-content/uploads/yescarta-pi.pdf og https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm (sist oppdatert 16.11.2017)

Graviditet, amming
Graviditet: Opplysninger mangler. Det er ikke kjent om aksikabtagenciloleucel kan overføres til fosteret og forårsake fostertoksisitet, inkludert B-celletap. *Amming*: Opplysninger mangler. Bør unngås pga. virkningsmekanismen.

Forsiktighetsregler
Se SPC og https://www.yescarta.com/wp-content/uploads/yescarta-pi.pdf og https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm (sist oppdatert 16.11.2017)

Kontroll og oppfølging
Se SPC og https://www.yescarta.com/wp-content/uploads/yescarta-pi.pdf og https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm (sist oppdatert 16.11.2017)

Informasjon til pasient
Se SPC og https://www.yescarta.com/wp-content/uploads/yescarta-pi.pdf og https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm (sist oppdatert 16.11.2017)

Metodevurdering
Aksikabtagencilolecucel: Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) - behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom

Kilder
Aksikabtagenciloleucel Aksikabtagenciloleucel

Preparater
Preparater: **Yescarta**

Yescarta Kite Pharma EU B.V.
Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking!

Form	*Virkestoff/styrke*		*R.gr.*	*Ref.*	*Pris*
Infusjonsvæske, dispersjon		1 stk	C		3 984 723,80

L2.9. Kilder

Legemidler i behandlingen av kreftsykdommer

Adams VR, Leggas M (2007): Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. Clin Ther. 29, 1338-1353.

Andersson BS, Madden T, Tran HT, Hu WW, Blume KG, Chow DS, Champlin RE, Vaughan WP (2000): Acute safety and pharmacokinetics of intravenous busulfan when used with oral busulfan and cyclophosphamide as pretransplantation conditioning therapy: a phase I study. Biol Blood Marrow Transplant. 6, 548-554.

Bareschino MA, Schettino C, Troiani T, Martinelli E, Morgillo F, Ciardiello F (2007): Erlotinib in cancer treatment. Ann Oncol. 18, vi35-vi41.

Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L (2008): Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. Clin Cancer Res. 14, 1625-1632.

Buesa JM, Urrechaga E (1991): Clinical pharmacokinetics of high-dose DTIC. Cancer Chemother Pharmacol. 28, 475-479.

Buie LW, Epstein SS, Lindley CM (2007): Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent. Clin Ther. 29, 1887-1899.

Carter NJ, Keam SJ (2007): Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 67, 2257-2276.

Chang TK, Yu L, Goldstein JA, Waxman DJ (1997): Identification of the polymorphically expressed CYP2C19 and the wild-type CYP2C9-ILE359 allele as low-Km catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation. Pharmacogenetics 7, 211-221.

Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID (2007): Pemetrexed: biomedical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. Mol Cancer Ther. 6, 404-417.

Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, Laskin OL (2007): Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects with hemodialysis. J Clin Pharmacol. 47, 1466-1475.

Cheson BD, Dutcher BS (2005): Managing malignancy-associated hyperuricemia with rasburicase. J Support Oncol. 3, 117-124

Choueiri TK, Alemany CA, Abou-Jawde RM, Budd GT (2004): Role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Clin Ther. 26, 1199-1214.

Curran MP, Croom KF, Goa KL (2004): Spotlight on imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. BioDrugs 18, 207-210.

Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. 2009. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Deininger MW (2008): Nilotinib. Clin Cancer Res. 14, 4027-4031.

Desoize B, Madoulet C (2002): Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. Crit Rev Oncol Hematol. 42, 317-325.

Falco P, Cavallo F, Larocca A, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M, Palumbo A (2008): Lenalidomide and its role in the management of multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther. 8, 865-874.

Fleming RA (1997): An overview of cyclophosphamide and ifosfamide pharmacology. Pharmacotherapy 17,146S-154S.

Gebbia V, Puozzo C (2005): Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile. Expert Opin Drug Saf. 4, 915-928.

Gillis JC, Goa KL (1995): Tretinoin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in the management of acute promyelocytic leukemia. Drugs 50, 897-923.

Gwilt PR,Tracewell WG (1998): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. Clin Pharmacokinet. 34, 347-358.

Hartmann JT, Lipp HP (2006): Camptothecin and podophyllotoxin derivatives: inhibitors of topoisomerase I and II - mechanisms of action, pharmacokinetics and toxicity profile. Drug Saf. 29, 209-230.

Holte H, Smeland S, Blystad AK, Kvaløy S, Hammerstrøm J, Tjønnfjord GE (2002): Intensiv kjemoterapi ved Burkitts lymfom og aggressivt non-Hodgkins lymfom.Tidsskr Nor Legeforen. 122, 364-369.

Houle JM, Clervoix N, Bain S, Spénard J (2006): Lack of effect of sex and disease state on the pharmacokinetics of porfimer sodium. Clin Pharmacokinet- 45, 923-930.

Issa JPJ, Kantarjian HM, Kirkpatrick P (2005): Azacitidine. Nature Rev Drug Discovery 4, 275-276.

James CA, Mant TG, Rogers HJ (1987): Pharmacokinetics of intravenous and oral sodium 2-mercaptoethane sulphonate (mesna) in normal subjects. Br J Clin Pharmacol- 23, 561-568.

Jones RJ (2008): Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity. Expert Rev Cardiovasc Ther- 6, 1311-1317.

Jurlina JL, Varcoe AR, Paxton JW (1985): Pharmacokinetics of amsacrine in patients receiving combined chemotherapy for treatment of acute myelogenous leukemia. Cancer Chemother Pharmacol- 14, 21-25.

Kitamura T (2001): Necessity of re-evaluation of estramustine phosphate sodium (EMP) as a treatment option for first-line monotherapy in advanced prostate cancer. Int J Urol. 8, 33-36.

Kumar S, Rajkumar SV (2006): Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. Eur J Cancer 42, 1612-1622.

Langer SW (2007): Dexrazoxane for anthracycline extravasation. Expert Rev Anticancer Ther. 7, 1081-1088.

Lobert S, Puozzo C (2008): Pharmacokinetics, metabolites, and preclinical safety of vinflunine. Semin Oncol 35 (Suppl 3), S28-S33.

Narta UK, Kanwar SS, Azmi W (2007): Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. Crit Rev Oncol Hematol. 61, 208-221.

Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M, Linkesch W, Krumpl G, Schüller A, Widmann R (2009): Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. Clin Ther. 31, 386-398.

Reck M (2009): Gefitinib in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 9, 401-412.

Reigner B, Blesch K, Weidekamm E (2001): Clinical pharmaokinetics of capecitabine. Clin Pharmacokinet. 40, 85-104.

Ricciardi S, Tomao A, de Marinis F (2009): Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management. Clin Lung Cancer 10, 28-35.

Sanford M, Plosker GL (2008): Anastrozole: a review of its use in postmenopausal women with early-stage breast cancer. Drugs 68, 1319-1340.

Sanford M, Lyseng-Williamson KA (2008): Nelarabine. Drugs 68, 439-447.

Schteingart DE (2007): Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer - use and controversy. N Engl J Med. 356, 2415-2418.

Schwartz R, Davidson T (2004): Pharmacology, pharmacokinetics, and practical applications of bortezomib. Oncology 18, 14-21.

Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD (2005): Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. Lancet Oncol. 6, 780-789.

Siddiqui MAA, Scott LJ (2005): Azacitidine in myelodysplastic syndromes. Drugs 65, 1781-1789.

Spratlin J, Sawyer MB (2007): Pharmacogenetics of paclitaxel metabolim. Crit Rev Oncol Hematol. 61, 222-229.

Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, Hirte HW, Eder JP, Lenz HJ, Schwartz B (2007): Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patinets with advanced refractory solid tumors. Oncologist 12, 426-437.

Triesscheijn M, Ruevekamp M, Out R, Van Berkel TJ, Schellens J, Baas P, Stewart FA (2007): The pharmacokinetic behavior of the photosensitizer meso-tetra-heydroxyphenylchlorin in mice and men. Cancer Chemother Pharmacol. 60, 113-122.

van Schaik RH (2008): CYP450 pharmacogenetics for peronalizing cancer therapy. Drug Resist Updat. 11, 77-98.

Verweij J, Pinedo HM (1990): Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. Anticancer Drugs 1, 5-13.

Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, Peake D (2005): Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 9, 1-142.

Yun-San Yip A, Yen-Yen Ong E, Chow LW (2008): Vinflunine: clinical perspectives of an emerging anticancer agent. Expert Opin Investig Drugs 17, 583-591.

Preparatomtaler: www.legemiddelverket.no , www.ema.europa.eu , www.medicines.org.uk , www.medsafe.govt.nz , www.axcan.com

Abemaciklib

SPC

Beslutningsforum, sist oppdater 23.09.2019.

Afatinib

D'Arcangelo M, Hirsch FR (2014): Clinical and comparative utility of afatinib in non-small cell lung cancer. Biologics. 8, 183-192.

Keating GM (2014): Afatinib: a review of its use in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Drugs. 74, 207-221.

Lee CC, Shiao HY, Wang WC, Hsieh HP (2014): Small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer. Expert Opin Investig Drugs. Jun 12, 1-16. [Epub ahead of print].

Molife LR, Rudman SM, Alam S, Tan DS, Kristeleit H, Middleton G, Propper D, Bent L, Stopfer P, Uttenreuther-Fischer M, Wallenstein G, de Bono J, Spicer J (2013): Phase II, open-label trial to assess QTcF effects, pharmacokinetics and antitumor activity of afatinib in patients with relapsed or refractory solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 72, 1213-1222.

Preparatomtale Giotrif (www.legemiddelverket.no).

Aflibercept

Dietvorst MH, Eskens FA. Current and novel treatment options for metastatic colorectal cancer: Emphasis on aflibercept. Biol Ther. 2013; 3: 25-33.

Gaya A, Tse V. A preclinical and clinical review of aflibercept for the management of cancer. Cancer Treat Rev. 2012; 38: 484-493.

Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7:167-180.

Preparatomtale Zaltrap (www.legemiddelverket.no)

Aksitinib

Ho TH, Jonasch E (2011): Axitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Future Oncol 7, 1247-1253.

Patson B, Cohen RB, Olszanski AJ (2012): Pharmacokinetic evaluation of axitinib. Expert Opin Drug Metab Toxicol 8, 259-270.

Posadas EM, Figlin RA (2012): Systemic therapy in renal cell carcinoma: advancing paradigms. Oncology (Williston Park) 26, 290-301.

Preparatomtale Inlyta (www.legemiddelverket.no)

Alektinib

Preparatomtale Alecensa (SPC)

Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Monnet A, Zeaiter A, Kim DW. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol. 2016; 34(7): 661-8.

Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ou SH. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(2): 234-42.

Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2.

Atezolizumab

EMA/CHMP/372183/2017

EMA 20.07.2017

Aksikabtagenciloleucel

https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm

https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf

https://www.yescarta.com/

SPC: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004480/WC500254958.pdf

Azacitidin

Siddiqui MAA, Scott LJ (2005): Azacitidine in myelodysplastic syndromes. Drugs 65, 1781-1789.

Issa JPJ, Kantarjian HM, Kirkpatrick P (2005): Azacitidine. Nature Rev Drug Discovery 4, 275-276.

Preparatomtale Vidaza (www.legemiddelverket.no)

Bendamustin

Garnock-Jones KP (2010): Bendamustine. A review og its use in the management of indolent Non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. Drugs 70, 1703-1718.

Seung AH (2010): Standard of care and novel treatments for chronic lymphocytic leukemia. Am J Health-Syst Pharm. 67, 1813-1824.

Tageja N, Nagi J (2010): Bendamustine: something old, something new. Cancer Chemoter Pharmacol 66, 413-423.

Binimetinib

SPC

Nye Metoder

Bosutinib

Abbas R, Hug BA, Leister C, Gaaloul ME, Chalom S, Sonnichsen D. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2012; 69: 221-227.

Keller-v.Amsberg G, Brümmendorf TH. Novel aspects of therapy with the dual Src and Abl kinase inhibitor bosutinib in chronic myeloid leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12: 1121-7112.

Shen AQ, Wilson NM, Gleason SL, Khoury HJ. Bosutinib in the treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia: an overview. Ther Adv Hematol. 2014; 5: 13-17.

Rassi FE, Khoury HJ. Bosutinib: a SRC-ABL tyrosine kinase inhibitor for treatment of chronic myeloid leukemia. Pharmgenomics Pers Med. 2013; 6: 57-62.

Preparatomtale Bosulif (www.legemiddelverket.no)

Brentuksimab vedotin

Chen X, Soma LA, Fromm JR. Targeted therapy for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: focus on brentuximab vedotin. Onco Targets Ther. 2013; 7: 45-56.

Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab vedotin. Clin Cancer Res. 2013; 19: 22-27.

Garnock-Jones KP. Brentuximab vedotin: a review of its use in patients with hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma following previous treatment failure. Drugs. 2013; 73: 371-381.

Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, Goy A, Chen R, Matous JV, Cooper M, Grove LE, Alley SC, Lynch CM, O'Connor OA.CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Clin Pharmacol. 2013; 53: 866-877.

Preparatomtale Adcetris (www.legemiddelverket.no)

Brigatinib

SPC

Cemiplimab

Cemiplimab SPC

Ceritinib

Kaczmar J, Mehra R: The efficacy of ceritinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. Ther Adv Respir Dis. 2015, 9: 236-241.

Li S, Qi X, Huang Y, Liu D, Zhou F, Zhou C: Ceritinib (LDK378): a potent alternative to crizotinib for ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2015, 16: 86-91.

Dabrafenib

Gibney GT, Zager JS (2013): Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 9, 893-899.

Kainthla R, Kim KB, Falchook GS (2013): Dabrafenib for treatment of BRAF-mutant melanoma. Pharmgenomics Pers Med. 7, 21-29.

Mavropoulos JC, Wang TS (2014): Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. Curr Treat Options Oncol. 15, 281-301.

Ouellet D, Gibiansky E, Leonowens C, O'Hagan A, Haney P, Switzky J, Goodman VL (2014): Population pharmacokinetics of dabrafenib, a BRAF inhibitor: effect of dose, time, covariates, and relationship with its metabolites. J Clin Pharmacol. 54, 696-706.

Preparatomtale Tafinlar (www.legemiddelverket.no).

Dakomitinib

SPC

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (18.11.2019)

Daratumumab

SPC: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf

Dasatinib

McFarland KL, Wetzstein GA (2009): Chronic myeloid leukemia therapy: Focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. Cancer Control 16, 132-140

Steinberg M (2007): Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Clin Ther 29: 2289-2308.

Preparatomtale Sprycel (*www.legemiddelverket.no*)

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Deksrazoksan

Langer SW (2007): Dexrazoxane for anthracycline extravasation. Expert Rev Anticancer Ther 7:1081-1088.

Jones RJ (2008): Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity. Expert Rev Cardiovasc Ther 6, 1311-1317.

Preparatomtale Savene (*www.legemiddelverket.no*)

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Durvalumab

SPC Durvalumab

Beslutningsforum: https://nyemetoder.no/metoder/durvalumab-imfinzi

Enkorafenib

SPC Enkorafenib

Beslutningsforum Nye metoder

Eribulin

Cortes J, Vidal M (2012). Beyond taxanes: the next generation of microtubule-targeting agents. Breast Cancer Res Treat 133, 821-830.

Preston JN, Trivedi MV (2012): Eribulin: a novel cytotoxic chemotherapy agent. Ann Pharmacother 46, 802-811.

Scarpace SL (2012): Eribulin mesylate (E7389): review of efficacy and tolerability in breast, pancreatic, head and neck, and non-small cell lung cancer. Clin Ther 34, 1467-1473.

Preparatomtale Halaven (www.legemiddelverket.no)

Gefitinib

Reck M (2009) Exp Rev Anticancer Ther 9, 401-402.

Hartmann JT, Haap M, KOpp HG, Lipp HP (2009) Curr Drug Metab 10. 470-481.

Ricciardi, S, Tomao A, de Marinis F (2009) Clin Lung Cancer 10, 28-35.

Preparatomtale *Iressa* (*www.ema.europa.eu*).

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Gemtuzumab ozogamicin

SPC

Histamin

Yang LPH, Perry CM (2011): Histamine dihydrochloride in the management of acute myeloid leukaemia. Drugs 7, 102-122.

Martner A, Thorén FB, Aurelius J, Söderholm J, Brune M, Hellstrand K (2010): Immunotherapy with histamine dihydrochloride for the prevention of relapse in acute myeloid leukemia. Expert Rev Hematol 3, 381–391.

Preparatomtale Ceplene (www.legemiddelverket.no)

Ibrutinib

Burger JA et al.. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015 Dec 17; 373(25): 2425-37.

Byrd JC et al.. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014 Jul 17; 371(3): 213-23

Idelalisib

Forcello N, Saraiya N. Idelalisib: The First-in-Class Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor for Relapsed CLL, SLL, and Indolent NHL. J Adv Pract Oncol. 2014, 5: 455-9.

Shah A, Mangaonkar A. Idelalisib: A Novel PI3Kδ Inhibitor for Chronic Lymphocytic Leukemia. Ann Pharmacother. 2015, 49: 1162-70. Foreningen

Produktomtale Zydelig (www.legemiddelverket.no)

SLV. Begrensninger for bruk av Zydelig (idelalisib) etter resultater fra nye kliniske studier.

EMA recommends new safety measures for Zydelig.

Inotuzumab

SPC Inotuzumab

Ipilimumab

Graziani G, Tentori L, Navarra P (2012): Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. Pharmacol Res 65, 9-22.

Hanaizi Z, van Zwieten-Boot B, Calvo G, Lopez AS, van Dartel M, Camarero J, Abadie E, Pignatti F (2012): The European Medicines Agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Eur J Cancer 48, 237-242.

Lens M, Testori A, Ferucci PF (2012): Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma. Curr Top Med Chem 12, 61-66.

Trinh VA, Hwu WJ (2012): Ipilimumab in the treatment of melanoma. Expert Opin Biol Ther 12, 773-782.

Preparatomtale Yervoy (www.legemiddelverket.no)

Kabazitaxel

Preparatomtale (www.legemiddelverket.no)

Michielsen DPJ, Braeckman JG, Denis L (2011): Cabazitaxel for the treatment of prostate cancer. Expert Opin. Pharmacother. 12, 977-982.

Pal SK, Twardowski P, Sartor O (2010): Critical appraisal of cabazitaxel in the management of advanced prostate cancer. Clin Interv Aging. 5, 395-402.

Villanueva C, Bazan F, Kim S, Demarchi M, Chaigneau L,Thiery-Vuillemin A, Nguyen T, Cals L, Dobi E, Pivot X (2011): Cabazitaxel: a novel microtubule inhibitor. Drugs 71, 1251-1258.

Karfilzomib

Andreu-Vieyra C, Berenson JR. Carfilzomib in multiple myeloma. Expert Opin Biol Ther. 2014 14:1685-99. Foreningen

Sugumar D, Keller J, Vij R. Targeted treatments for multiple myeloma: specific role of carfilzomib. Pharmgenomics Pers Med. 2015,8:23-33

Produktbeskrivelse Kyprolis (www.legemiddelverket.no)

Klofarabin

Bonate PL, Arthaud L, Cantrell WR, Stephenson K, Secrist JA, Weitman S (2006): Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 5, 855-863.

Kantarjian HM, Jeha S, Gandhi V, Wess M, Faderl S (2007): Clofarabine: past, present, and future. Leuk Lymphoma 48, 1922-1930.

Robak T, Korycka A, Lech-Maranda E, Robak P (2009): Current status of older and new purine nucleoside analogues in the treatment of lymphoproliferative diseases. Molecules 14, 1183-1226.

Larson ML, Venugopal P (2009): Clofarabine: a new treatment option for patients with acute myeloid leukemia. Expert Opin Pharmacother 10, 1353-1357.

Preparatomtale Evoltra (*www.legemiddelverket.no*)

Kobimetinib

Garnock-Jones GP. Cobimetinib: First Global Approval. Drugs 2015, 75:1823–1830.

Tran KA, Cheng MY, Mitra A, Ogawa H, Shi VY, Olney LP, Kloxin AM, Maverakis E. MEK inhibitors and their potential in the treatment of advanced melanoma: the advantages of combination therapy. Drug Des Devel Ther. 2015, 10:43-52.

Produktbeskrivelse Cotellic (www.legemiddelverket.no)

Krizotinib

Curran MP (2012): Crizotinib: in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Drugs 72, 99-107.

Forde PM, Rudin CM (2012): Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother 13, 1195-1201.

Gandhi L, Jänne PA (2012): Crizotinib for ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a new targeted therapy for a new target. Clin Cancer Res 18, 3737-3742.

Preparatomtale Xalkori (www.legemiddelverket.no)

Xalkori: EPAR – public assassment report (www.ema.europa.eu)

Lapatinib

Medina PJ, Goodin S (2008): Lapatinib: A dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. Clin Ther 30, 1426-1447.

Ulhoa-Cintra A, Greenberg L, Geyer CE (2008): The emerging role of lapatinib in HER2-positive breast cancer. Curr Oncol Rep 10, 10-17.

Preparatomtale Atriance (*www.legemiddelverket.no*)

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Lenalidomid

Kumar S, Rajkumar SV (2006): Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. Eur J Cancer 42, 1612-1622.

Falco P, Cavallo F, Larocca A, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M, Palumbo A (2008): Lenalidomide and its role in the management of multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther 8, 865-874.

Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, Laskin OL (2007): Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects with hemodialysis. J Clin Pharmacol 47, 1466-1475.

Preparatomtale Revlimid *(www.legemiddelverket.no*)

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Lenvatinib

Scott LJ: Lenvatinib: first global approval. Drugs. 2015, 75: 553-560.

Lorlatinib

SPC.

Hurtigmetodevurdering Lorlatinib

Lu-DOTA-TATE

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, et. al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors (NETTER-1).N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709 PMCID: PMC5895095 DOI: 10.1056/NEJMoa1607427 https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1607427

Mifamurtid

Frampton JE (2010): Mifamurtide. A review of its use in the treatment of osteosarcoma. Pediatr Drugs 12, 141-153.

Meyers PA (2009): Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. Expert Rev Anticancer Ther 9, 1035-1049

Nelarabin

Sanford M, Lyseng-Williamson KA (2008): Nelarabine, Drugs 68, 439-447.

Buie LW, Epstein SS, Lindley CM (2007): Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent. Clin Ther 29, 1887-1899.

Curbo S, Karlsson A (2006): Nelarabine: a new purine analog in the treatment of hematologic malignancies. Rev Recent Clin Trials 1, 185-192.

Preparatomtale Atriance (*www.legemiddelverket.no*).

Nilotinib

Deininger MW (2008): Nilotinib. Clin Cancer Res 14, 4027-4031.

DeRemer DL, Ustun C, Natarajan K (2008) Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Ter 30, 1956-1975.

Preparatomtale Tasigna (www.legemiddelverket.no).

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Nivolumab

Sunshine J, Taube, JM: PD-1/PD-L1 inhibitors. Curr Opin Pharmacol 2015, 23:32-38.

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010, 28:3167-3175.

Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, Drengler R, Chen C, Smith L, Espino G, Gergich K, Delgado L, Daud A, Lindia JA, Li XN, Pierce RH, Yearley JH, Wu D, Laterza O, Lehnert

M, Iannone R, Tolcher AW: Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2015 Oct 1;21(19):4286-93.

Mahoney, K. M., Freeman, G. J., & McDermott, D. F. (2015). The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. Clinical Therapeutics, 37(4), 764-782. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.018

SPC Nivolumab

Obinutuzumab

Marcus R, Davies A, Ando K. et. al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377(14): 1331-1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598. PMID: 28976863

Ofatumumab

Preparatomtale (www.legemiddelverket.no)

O'Brien S, Österborg A (2010): Ofatumumab: A new CD20 monoclonal antibody therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 10, 361-368.

Sanford M, McCormack PL (2010): Ofatumumab. Drugs 70, 1013-1019.

Reagan JL, Castillo JJ (2011): Ofatumumab for newly diagnosed and relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev. Anticancer Ther. 11, 151–160.

Olaparib

Preparatomtale Lynparza (http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf)

Frampton JE. Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. BioDrugs 2015; 29: 143–150.

Chen Y, Zhang L, Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. Arch Gynecol Obstet. 2013; 288: 367–374.

Sehouli J, Braicu EI, Chekerov R. PARP inhibitors for recurrent ovarian carcinoma: current treatment options and future perspectives. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016; 76: 164-169.

Osimertinib

Preparatomtale Tagrisso (http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf)

Yver A. Osimertinib (AZD9291) - a science-driven, collaborative approach to rapid drug design and development. Ann Oncol. 2016 Mar 8. pii: mdw129.

Gao X, Le X, Costa DB. The safety and efficacy of osimertinib for the treatment of EGFR T790M mutation positive non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2016; 16: 383-390.

Planchard D, Brown KH, Kim DW, Kim SW, Ohe Y, Felip E, Leese P, Cantarini M, Vishwanathan K, Jänne PA, Ranson M, Dickinson PA. Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77: 767-776.

Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. Drugs. 2016; 76: 263-273.

Palbociklib

Preparatomtale (www.legemiddelverket.no)

SPC

Sherr CJ. A New Cell-Cycle Target in Cancer Inhibiting Cyclin D–Dependent Kinases 4 and 6. N Engl J Med. 2016; 375(20): 1920-1923.

Finn RS, Martin M, Hope S. Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(20): 1925-1936.

Panitumumab

Preparatomtale (www.legemiddelverket.no)

Fakih M (2008): Management of anti-EGFR-targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. Oncology (Williston Park) 22, 74-76.

Keating GM (2010): Panitumumab: A review of its use in metastatic colorectal cancer. Drugs 70, 1059-1078.

Peeters M, Balfour J, Arnold D (2008): Review article: panitumumab - a fully human anti-EGFR monoclonal antibody for treatment of metastatic colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 28, 269-281.

Yang BB, Lum P, Chen A, Arends R, Roskos L, Smith B, Ruixo JJP (2010): Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives on the clinical drug development of panitumumab. Clin Pharmacokinet. 49, 729-740.

Pazopanib

Bukowski RM (2010): Pazopanib: a multikinase inhibitor with activity in advanced renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 10, 635–645.

LaPlant KD, Louzon PD (2010): Pazopanib: An oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma. Ann Pharmacother 44, 1054-1060.

Pembrolizumab

Sunshine J, Taube, JM: PD-1/PD-L1 inhibitors. Curr Opin Pharmacol 2015, 23:32-38.

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010, 28:3167-3175.

Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, Drengler R, Chen C, Smith L, Espino G, Gergich K, Delgado L, Daud A, Lindia JA, Li XN, Pierce RH, Yearley JH, Wu D, Laterza O, Lehnert M, Iannone R, Tolcher AW: Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2015 Oct 1;21(19):4286-93.

Mahoney, K. M., Freeman, G. J., & McDermott, D. F. (2015). The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. Clinical Therapeutics, 37(4), 764-782. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.018

Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 8. PMID: 27718847 DOI: 0.1056/NEJMoa1606774

SPC Pembrolizumab

Pertuzumab

Lamond NW, Younis T (2014): Pertuzumab in human epidermal growth-factor receptor 2-positive breast cancer: clinical and economic considerations. Int J Womens Health. 6, 509-521.

Lynce F, Swain SM (2014): Pertuzumab for the treatment of breast cancer. Cancer Invest. Jun 12. [Epub ahead of print].

Maly JJ, Macrae ER (2014): Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: safety, efficacy, and progression free survival (2014): Breast Cancer (Auckl). 8, 81-88.

McCormack PL (2013): Pertuzumab: a review of its use for first-line combination treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. Drugs. 73, 1491-1502.

Preparatomtale Perjeta (www.legemiddelverket.no).

Piksantron

Jamal-Hanjani M, Pettengell R (2011): Pharmacokinetic evaluation of pixantrone for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Expert Opin Drug Metab Toxicol 7, 1441-1448

Mukherji D, Pettengell R (2010): Pixantrone for the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. Expert Opin Pharmacother 11, 1915-1923.

Papadatos-Pastos D, Pettengell R (2013): Pixantrone: merging safety with efficacy. Expert Rev Hematol 6, 25-33.

Preparatomtale Pixuvri (www.legemiddelverket.no)

Polatuzumabvedotin

SPC

Pomalidomid

Butler TW, Waddell JA, Solimando DA Jr. Drug monographs: pomalidomide and ponatinib. Hosp Pharm. 2013; 48: 636-641.

Elkinson S, McCormack PL. Pomalidomide: first global approval. Drugs. 2013; 73: 595-604.

Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, Schafer P, Kosek J, Capone L, Parton A, Kim-Kang H, Surapaneni S, Kumar G. Absorption, metabolism and excretion of [14C]pomalidomide in humans following oral administration. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 71: 489-501.

Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. Blood. 2013; 122: 2305-2309.

EMA/306855/2013, 30 May 2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation), Pomalidomide Celgene (http://www.ema.europa.eu)

Imnovid SPC (www.medicines.org.uk)

Radium-223

Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM (2013): Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. Cancer J. 19, 71-78.

Hafeez S1, Parker C (2013): Radium-223 for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Investig Drugs. 22, 379-387.

Mukherji D, El Dika I, Temraz S, Haidar M, Shamseddine A (2014): Evolving treatment approaches for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer - role of radium-223. Ther Clin Risk Manag. 10, 373-380.

Wissing MD, van Leeuwen FW, van der Pluijm G, Gelderblom H (2013): Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. Clin Cancer Res. 19, 5822-5827.

Zustovich F, Fabiani F (2014): Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases. Crit Rev Oncol Hematol. 91, 197-209.

Preparatomtale Xofigo (www.legemiddelverket.no)

Regorafenib

Grothey A, George S, van Cutsem E, Blay JY, Sobrero A, Demetri GD (2014): Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. Oncologist. 19, 669-680.

Lyseng-Williamson KA (2013): Regorafenib: a guide to its use in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib and sunitinib. BioDrugs. 27, 525-531.

Strumberg D1, Schultheis B (2012): Regorafenib for cancer. Expert Opin Investig Drugs. 21, 879-889.

Sunakawa Y, Furuse J, Okusaka T, Ikeda M, Nagashima F, Ueno H, Mitsunaga S, Hashizume K, Ito Y, Sasaki Y(2014): Regorafenib in Japanese patients with solid tumors: phase I study of safety, efficacy, and pharmacokinetics. Invest New Drugs. 32, 104-112. (Erratum in Invest New Drugs. 2014, 32, 388.)

Preparatomtale Stivarga (www.legemiddelverket.no)

Ribosiklib

SPC Ribosiklib

Ruxolitinib

Barosi G (2012): Emerging targeted therapies in myelofibrosis. Expert Rev Hematol 5, 313–324.

Naqvi K, Verstovsek S, Kantarjian H, Ravandi F (2011): A potential role of ruxolitinib in leukemia. Expert Opin Investig Drugs (2011) 20, 1159-1166.

Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D (2012): New generation small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms. Curr Opin Hematol 19, 117–123.

Preparatomtale Jakavi (www.legemiddelverket.no)

Talidomid

von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, Hoffmann F, Naumann R, Bargou R, Cook G, Glasmacher A (2008): A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 81, 247-252.

Patel MP, Chanan-Khan AA (2009): The many lives of thalidomide. Leuk Lymphoma 50, 861-862.

Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL (2004): Clinical pharmacokinetics of thalidomide. Clin Pharmacokinet 43, 311-327.

Kumar S, Rajkumar SV (2006): Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. Eur J Cancer 42, 1612-1622.

Sleijfer S, Kruit WH, Stoter G (2004): Thalidomide in solid tumours: the resurrection of an old drug.Eur J Cancer 40, 2377-2382.

Preparatomtale Thalidomide Celgene/Pharmion (*www.legemiddelverket.no*)

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Tegafur-gimeracil-oteracil

Satoh T, Sakata Y. S-1 for the treatment of gastrointestinal cancer. Expert Opin Pharmacother. 2012 Sep;13(13):1943-59.

Matt P, van Zwieten-Boot B, Calvo Rojas G, Ter Hofstede H, Garcia-Carbonero R, Camarero J, Abadie E, Pignatti F. The European Medicines Agency review of Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysuno™) for the treatment

of advanced gastric cancer when given in combination with cisplatin: summary of the Scientific Assessment of the Committee for medicinal products for human use (CHMP). Oncologist. 2011;16(10):1451-7

Preparatomtale Teysuno (www.legemiddelverket.no)

Temsirolimus

Bouabdallah K, Ribrag V, Terriou L, Soria JC, Delarue R. Temsirolimus in the treatment of mantle cell lymphoma: frequency and management of adverse effects. Curr Opin Oncol. 2013; 25 Suppl 2: S1-S12.

Bukowski RM. Temsirolimus: a safety and efficacy review. Expert Opin Drug Saf. 2012; 11: 861-879.

Goodwin RA, Jamal R, Tu D, Walsh W, Dancey J, Oza AM, Elit L, Eisenhauer EA. Clinical and toxicity predictors of response and progression to temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013; 131: 315-320.

Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, Goldwasser F. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 89: 179-196.

Preparatomtale Torisel (www.legemiddelverket.no)

Tiotepa

Nieto Y, Vaughan WP (2004): Pharmacokinetics of high-dose chemotherapy. Bone Marrow Transplant 33, 259-269.

O'Dwyer PJ, LaCreta F, Engstrom PF, Peter R, Tartaglia L, Cole D, Litwin S, DeVito J, Poplack D, DeLap RJ, Comis RJ (1991): Phase I/pharmacokinetic reevaluation of thioTEPA. Cancer Res 51, 3171-3176.

Tisagenlekleucel

https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm

https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm

Trabektedin

Carter NJ, Keam SJ (2007): Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 67, 2257-2276.

Preparatomtale Yondelis (*www.legemiddelverket.no)*

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Christoffersen, T. (red.): Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken 7. utg. Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Trametinib

Lugowska I, Koseła-Paterczyk H, Kozak K, Rutkowski P: Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma. Onco Targets Ther. 2015, 25, 2251-2259.

Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C, DeMarini DJ, Cox DS, Xu Y, Morris SR, Peddareddigari VG, Le NT, Hart L, Bendell JC, Eckhardt G, Kurzrock R, Flaherty K, Burris HA 3rd, Messersmith WA: Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2012, 13, 773-781.

Trastuzumab emtansin

Ballantyne A, Dhillon S (2013): Trastuzumab emtansine: first global approval. Drugs. 73, 755-765.

Lianos GD, Vlachos K, Zoras O, Katsios C, Cho WC, Roukos DH (2014): Potential of antibody-drug conjugates and novel therapeutics in breast cancer management. Onco Targets Ther. 7, 491-500.

Lu D, Girish S, Gao Y, Wang B, Yi JH, Guardino E, Samant M, Cobleigh M, Rimawi M, Conte P, Jin JY (2014): Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine (T-DM1), a HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: clinical implications of the effect of covariates. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Jun 18. [Epub ahead of print] .

Sapra P, Betts A, Boni J (2013): Preclinical and clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for antibody-drug conjugates. Expert Rev Clin Pharmacol. 6, 541-555.

Sawaki M (2014): Trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in Japanese patients. Breast Cancer (Dove Med Press). 6, 37-41.

Preparatomtale Kadcyla (www.legemiddelverket.no).

Treosulfan

Trecondi SPC

https://nyemetoder.no/metoder/treosulfan-trecondi

Tivozanib

SPC

Metodevurdering Tivozanib

Tukatinib

Sirhan, Z., Thyagarajan, A. & Sahu, R.P. The efficacy of tucatinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer. Military Med Res 9, 39 (2022). https://doi.org/10.1186/s40779-022-00401-3.

SPC

Vandetanib

Frampton JE (2012): Vandetanib in medullary thyroid cancer. Drugs 72, 1423-1436.

Langmuir PB, Yver A (2012): Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. Clin Pharmacol Ther 91, 71-80.

Zang J, Wu S Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, Chang Y, Yue L, Kang E, He J (2012): Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 7, e30353.

Preparatomtale Caprelsa (www.legemiddelverket.no)

Vemurafenib

Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, Hirth P (2012): Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. Nat Rev Drug Discov 11, 873-86.

Heakal Y, Kester M, Savage S (2011): Vemurafenib (PLX4032): an orally available inhibitor of mutated BRAF for the treatment of metastatic melanoma. Ann Pharmacother 45, 1399-1405.

Ravnan MC, Matalka MS (2012): Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma.Clin Ther 34, 1474-1486.

Preparatomtale Zelboraf (www.legemiddelverket.no)

Venetoklaks

SPC

Vinflunin

Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L: Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. Clin Cancer Res. 2008 14: 1625-1632.

Yun-San Yip A, Yuen-Yuen Ong E, Chow LW: Vinflunine: clinical perspectives of an emerging anticancer agent. Expert Opin Investig Drugs. 2008, 17:583-591.

Lobert S, Puozzo C: Pharmacokinetics, metabolites, and preclinical safety of vinflunine. Semin Oncol. 2008, 35(Suppl 3): S28-33.

Preparatomtale Javlor (*www.legemiddelverket.no*)

Vismodegib

Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. Clin Ther. 2012; 34: 2039-2050.

Keating GM. Vismodegib: in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. Drugs. 2012; 72: 1535-1541.

Lorusso PM, Jimeno A, Dy G, Adjei A, Berlin J, Leichman L, Low JA, Colburn D, Chang I, Cheeti S, Jin JY, Graham RA. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. Clin Cancer Res. 2011; 17: 5774-5782.

Poggi L, Kolesar JM. Vismodegib for the treatment of basal cell skin cancer. Am J Health Syst Pharm. 2013; 70: 1033-1038.

Preparatomtale Erivedge (www.legemiddelverket.no)