

**II CORSO REGIONALE PER FARMACISTI, TECNICI E INFERMIERI
DELL'AREA ONCOLOGICA
SCHEMI TERAPEUTICI IN ONCOLOGIA:
PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO E SOMMINISTRAZIONE**
Bologna, 19-20 ottobre 2010

Ca del colon-retto e casi clinici



Francesco Leonardi
U.O. Oncologia Medica D.H.

Alessandra Zanardi
Servizio di Farmacia e Governo
Clinico del Farmaco

Barbara Calatafimi
U.O. Oncologia Medica D.H.

INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA E PERCORSO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO, ASSISTENZIALE

La valutazione clinica
e le relative scelte terapeutiche
Setting: avanzato I linea

La valutazione clinica
e le relative scelte terapeutiche
Setting: avanzato II linea

La valutazione clinica
e le relative scelte terapeutiche
Setting: avanzato III linea

Area Compounding
BEVACIZUMAB+ FOLFIRI

Area Compounding
FOLFOX → XELOX

Area Compounding
CETUXIMAB

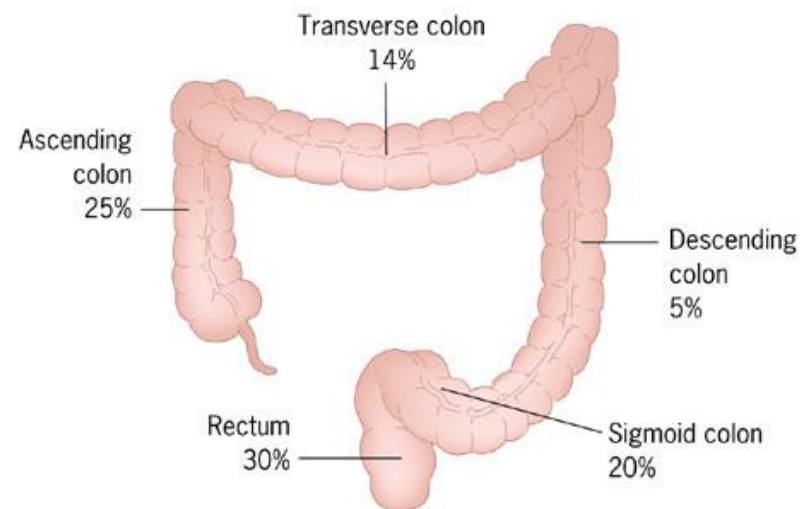
La somministrazione
e il percorso assistenziale

La somministrazione
e il percorso assistenziale

La somministrazione
e il percorso assistenziale

Carcinoma del colon-retto: epidemiologia

- ❖ Terzo tumore al mondo per incidenza e mortalità
- ❖ Nel 2000 945.000 nuovi casi e 492.000 decessi nel mondo
- ❖ Seconda causa di tumore nei Paesi Industrializzati



Nuovi casi di tumore in Italia: sedi più frequenti

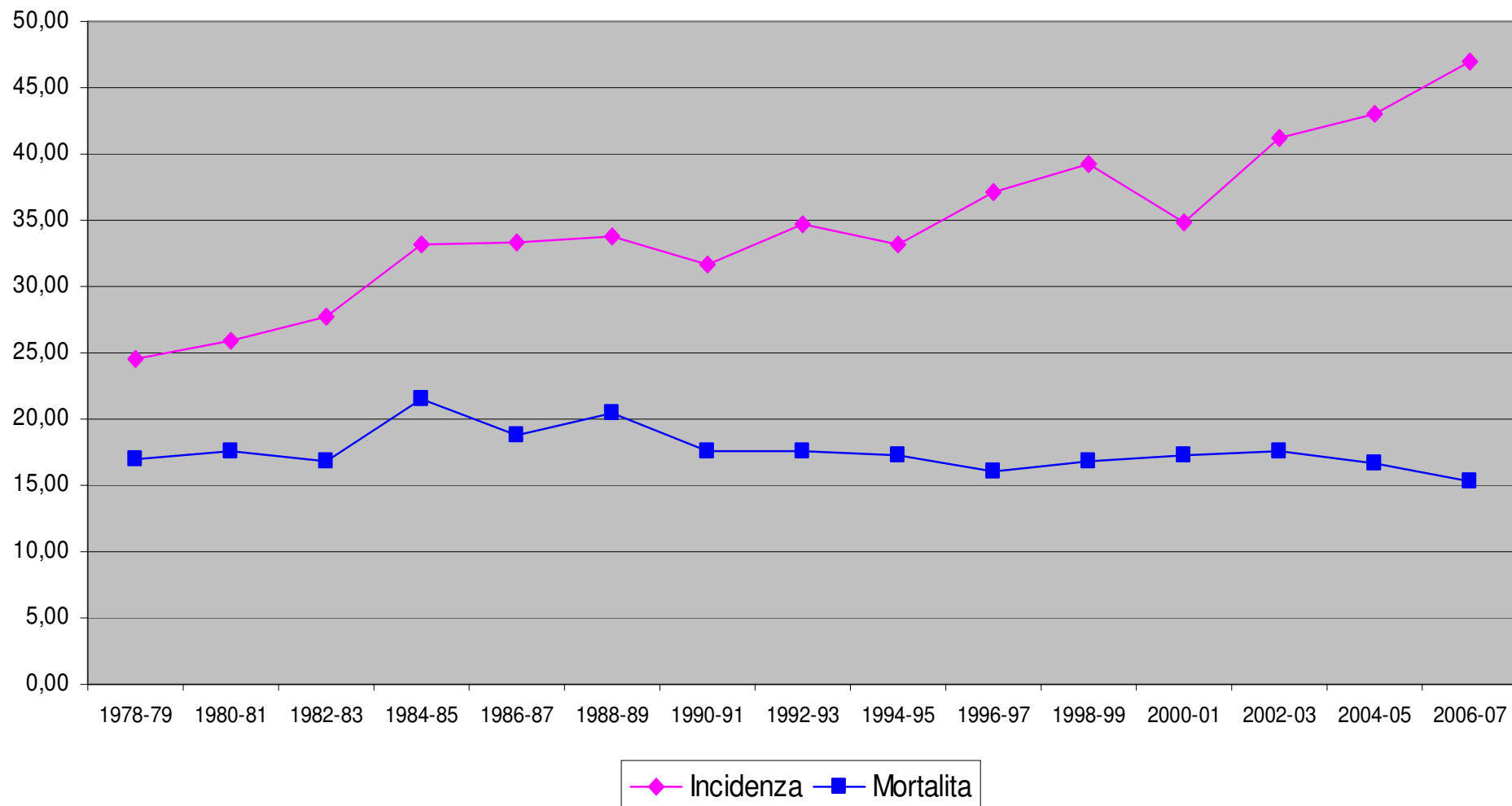
Maschi

- Polmone 21%
- **Colon-retto 12.6%**
- Vescica 10%
- Prostata 10%
- Stomaco 7%

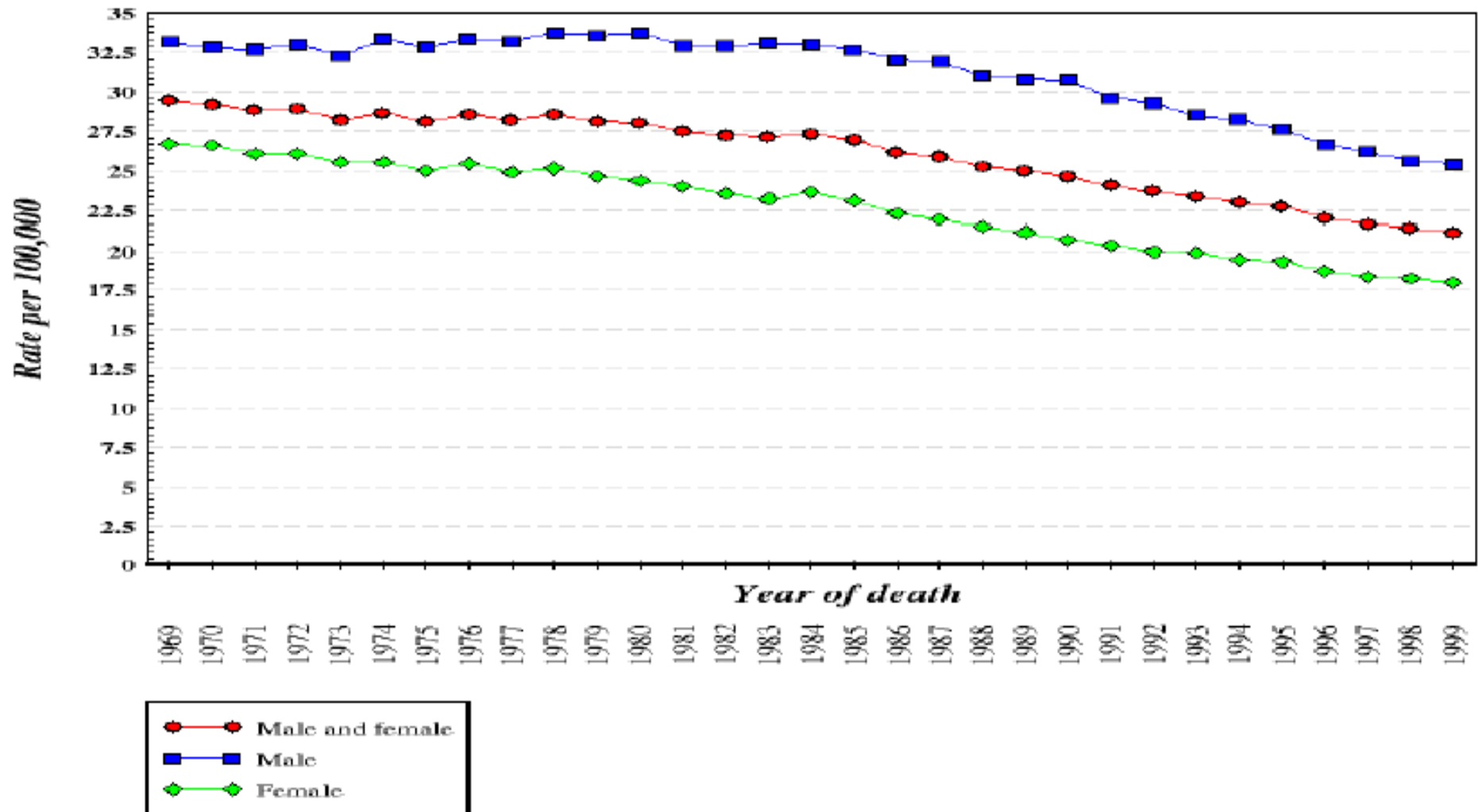
Femmine

- Mammella 28%
- **Colon-retto 13.0%**
- Endometrio 7%
- Stomaco 6%
- Polmone 5%

Incidenza e mortalità per tumore del colon nella provincia di Parma dal 1978 al 2003



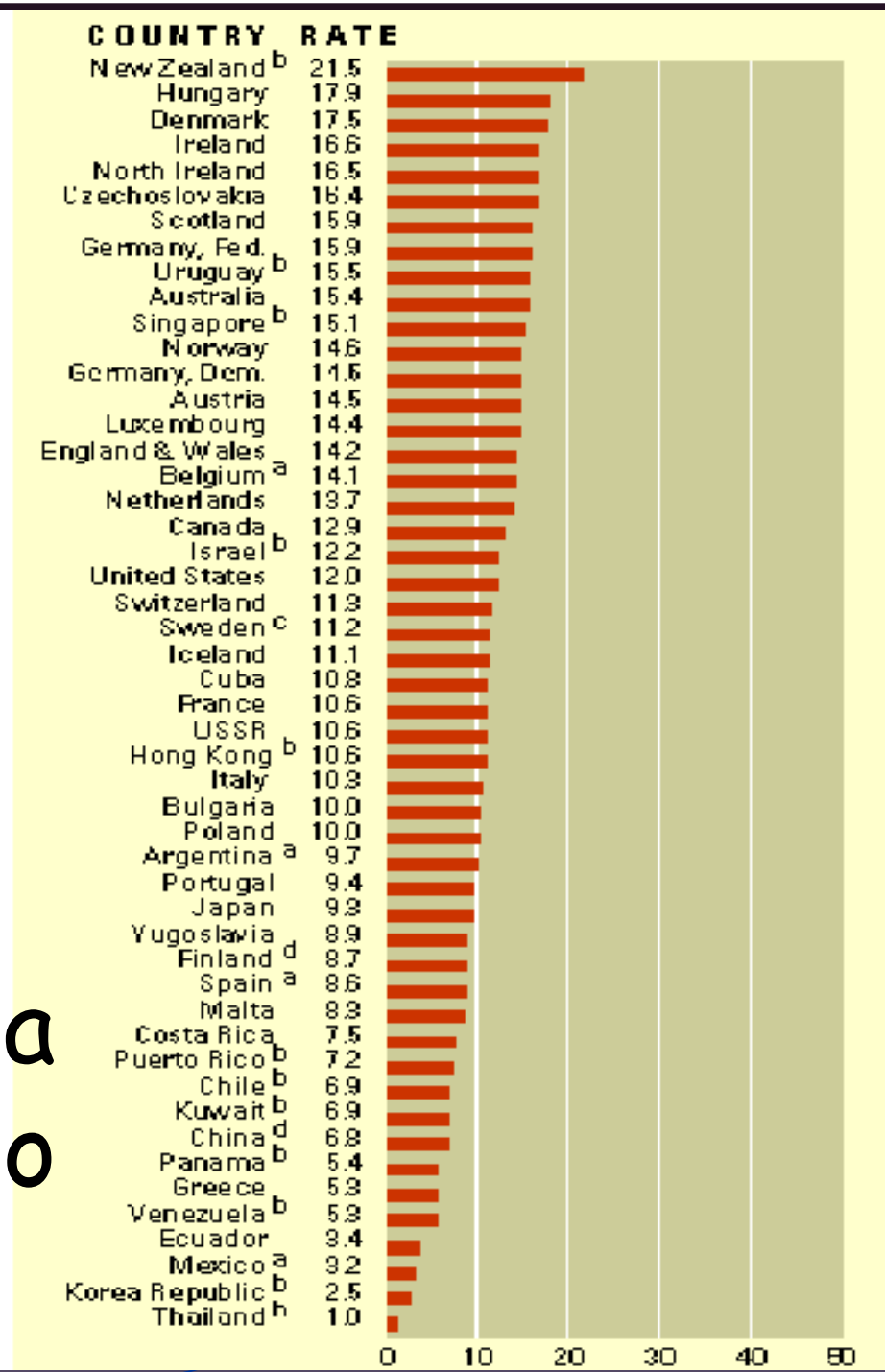
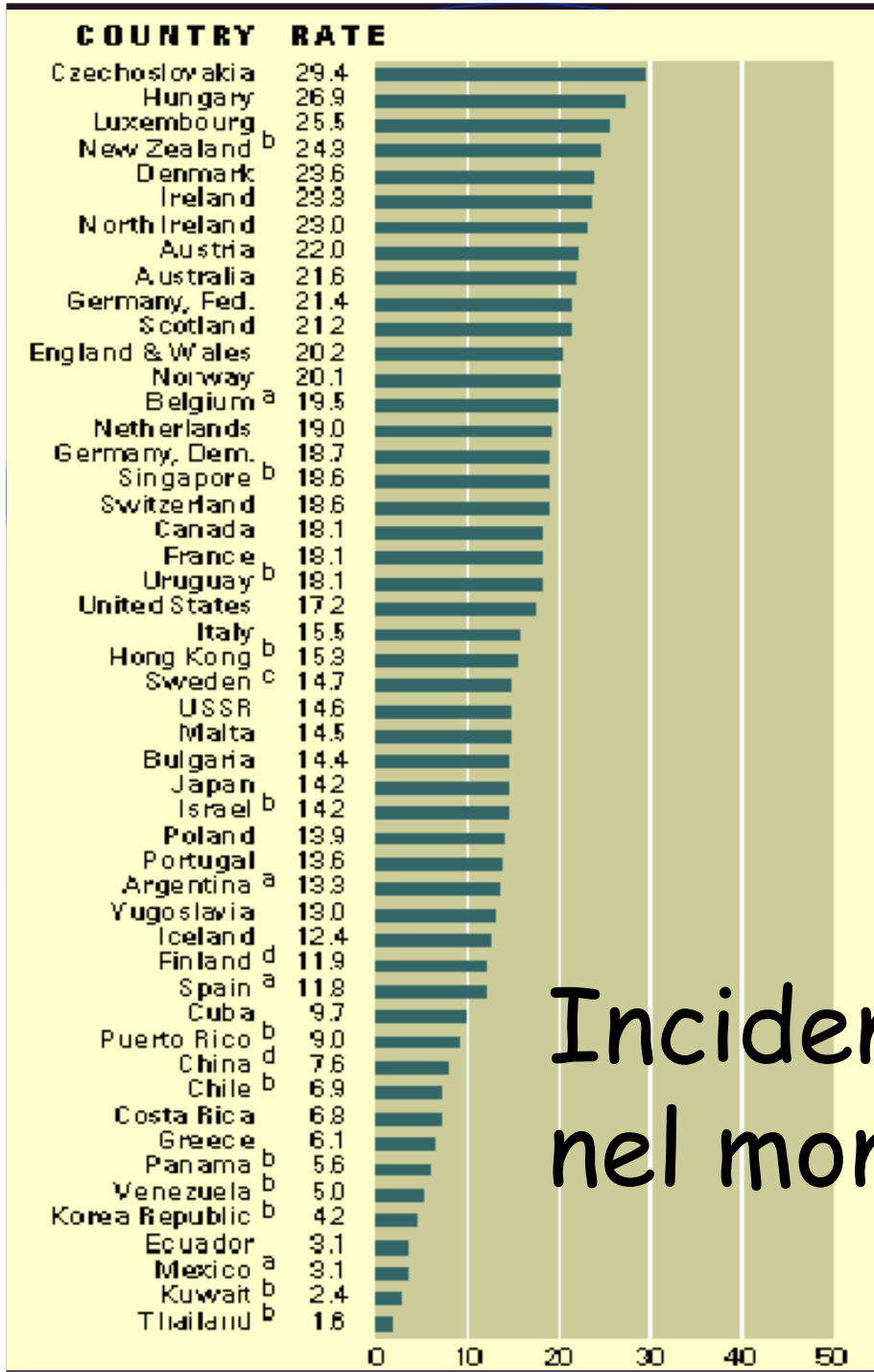
Andamento temporale della mortalità dal 1969 al 1999 in USA



2005

Prevalenza 2005 dati ISS

<i>area</i>	<i>maschi</i>	<i>femmine</i>
<i>Piemonte</i>	10153	9243
<i>Veneto</i>	13003	10425
<i>Emilia Romagna</i>	13116	10400
...
ITALIA	128919	107122



Incidenza
nel mondo

Fattori di rischio eziologici

- Eta'!
- Attivita' Fisica
- Farmaci ?
- **Fattori Dietetici**
- Storia familiare
- Geni ?



Fattori di rischio

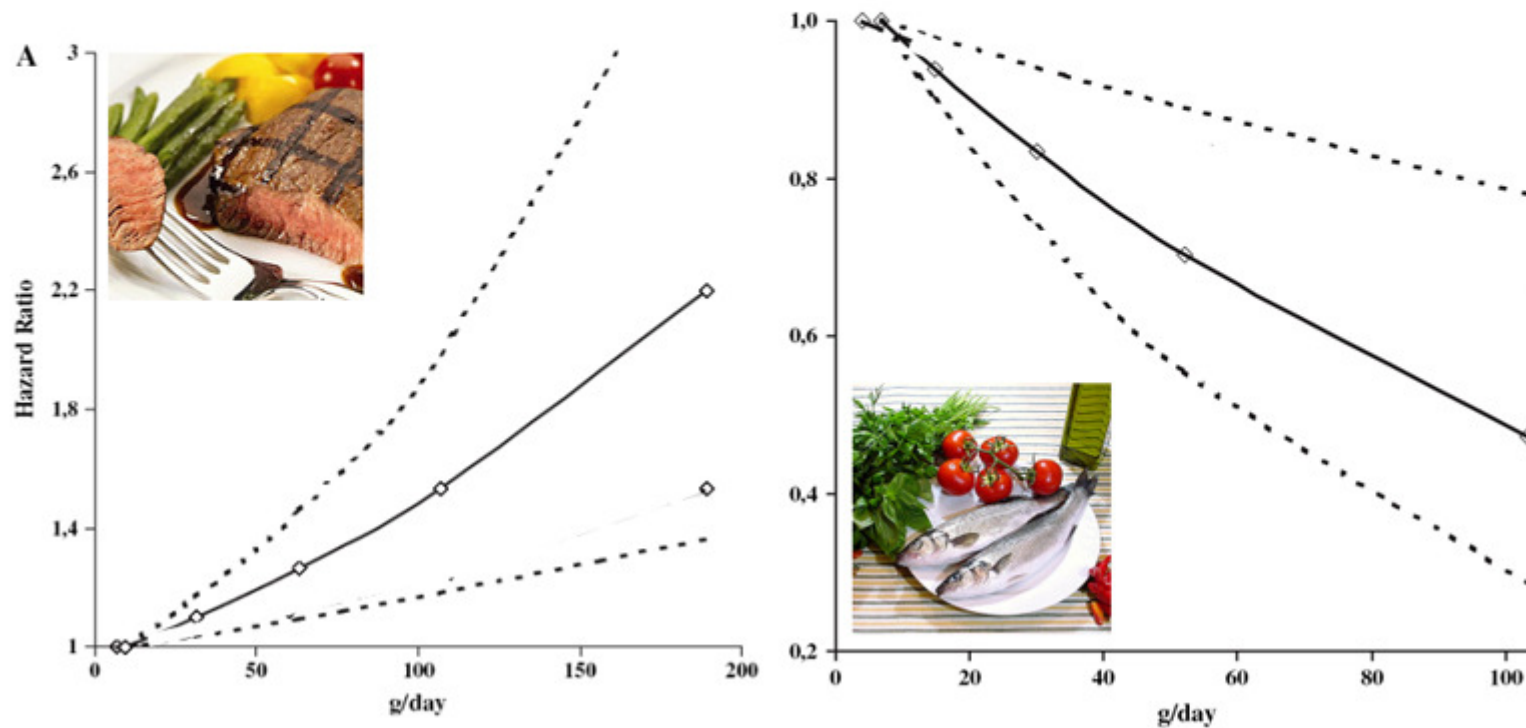


Alimentazione e tumori

GRANDANGOLO
2005

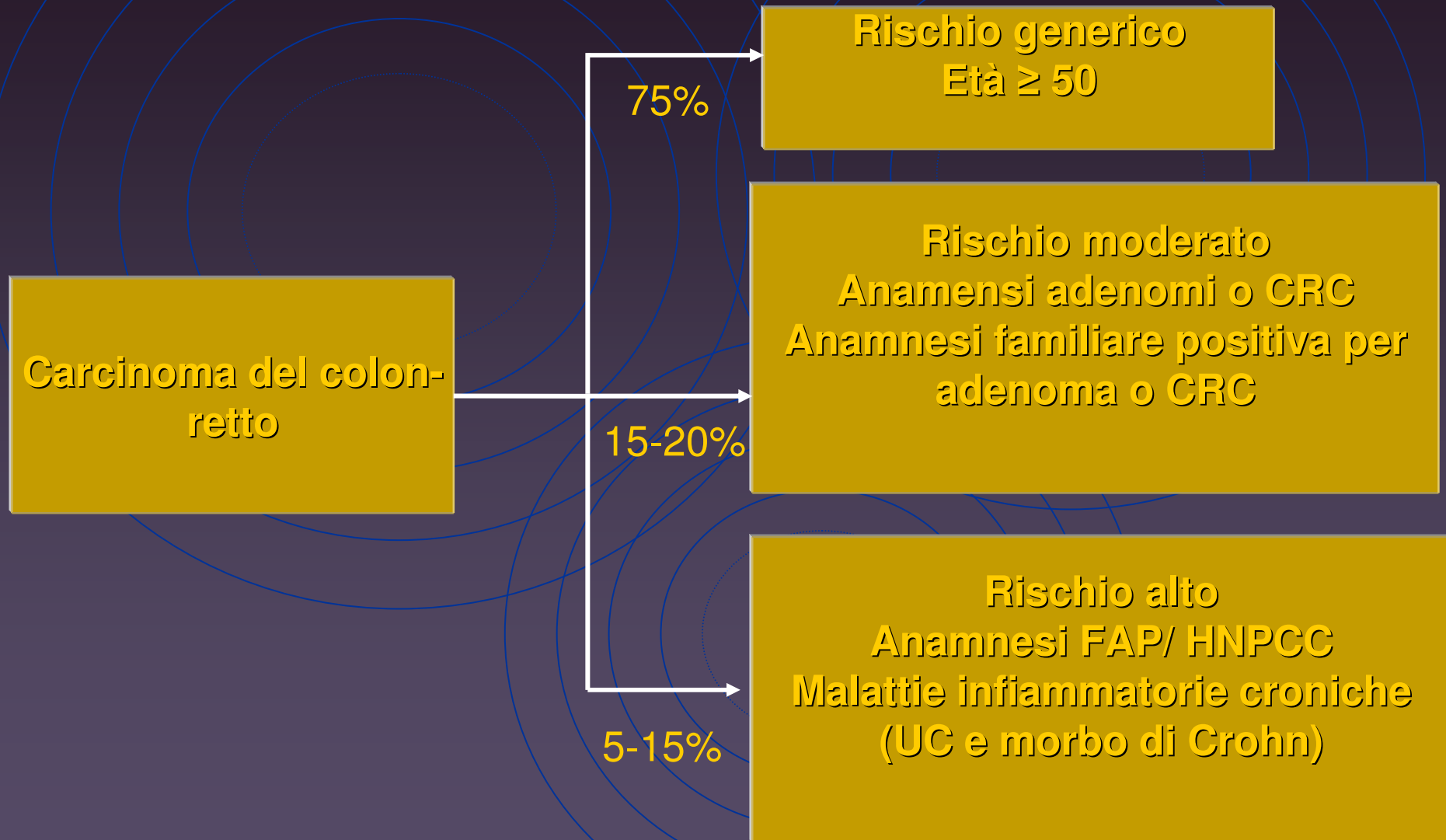


Consumo di carne e pesce e rischio di carcinoma del colon-retto

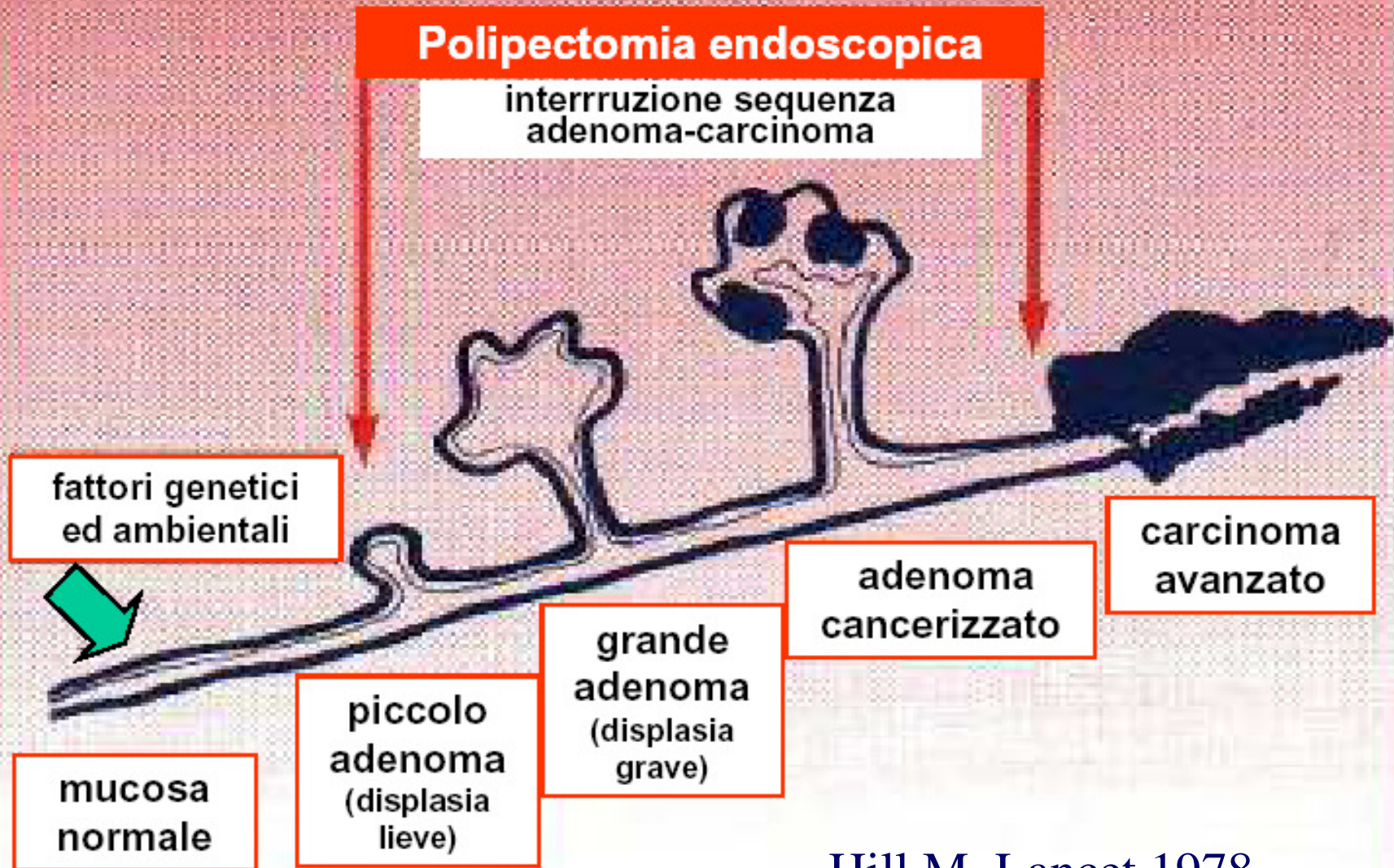


- raccomandazioni del National Cancer Institute (NCI) degli Stati Uniti d'America per la PREVENZIONE PRIMARIA dei tumori del colon-retto :
 - - ridurre l'assunzione di grassi al 20 - 30% delle calorie totali;
 - - includere nella dieta quotidiana frutta e verdura;
 - - assumere alcolici con moderazione
 - - evitare l'obesità
 - - aumentare l'apporto giornaliero di fibre a 20 - 30 gr
 - - diminuire il consumo di cibi conservati.

Carcinoma del colon-retto: fattori di rischio

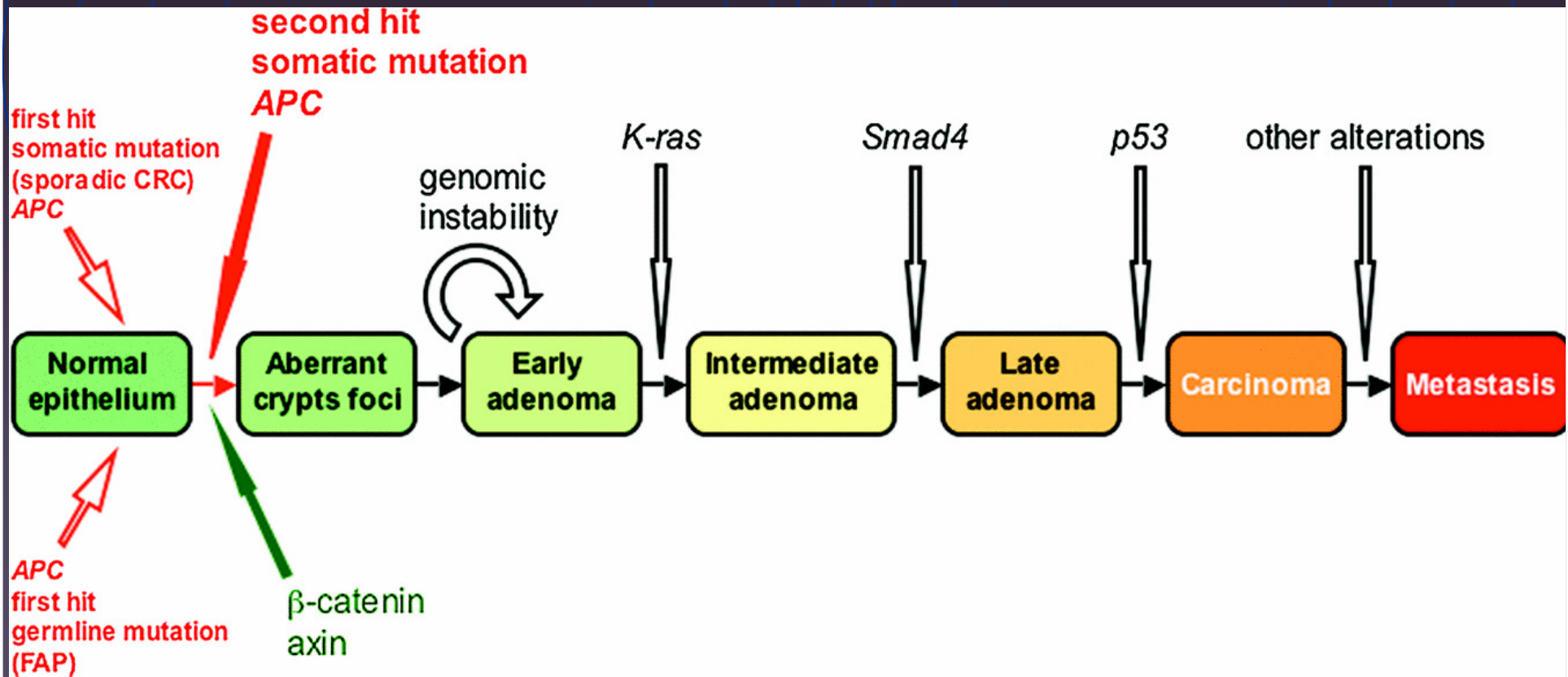


STORIA NATURALE DEL CANCRO DEL COLON-RETTO

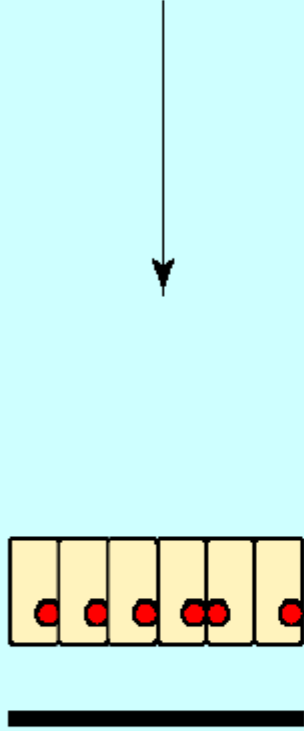


Hill M. Lancet 1978

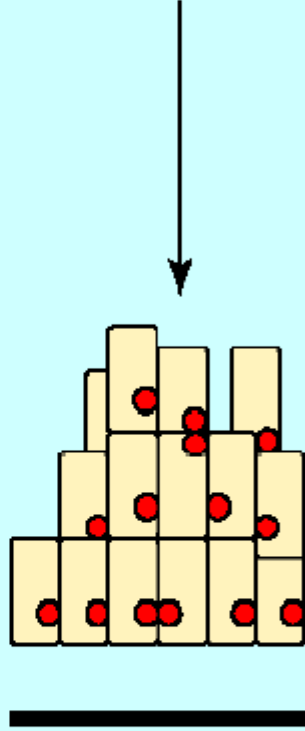
Carcinogenesi multifasica



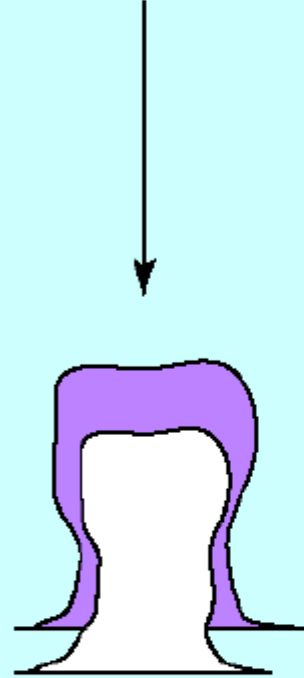
Normal
epithelium



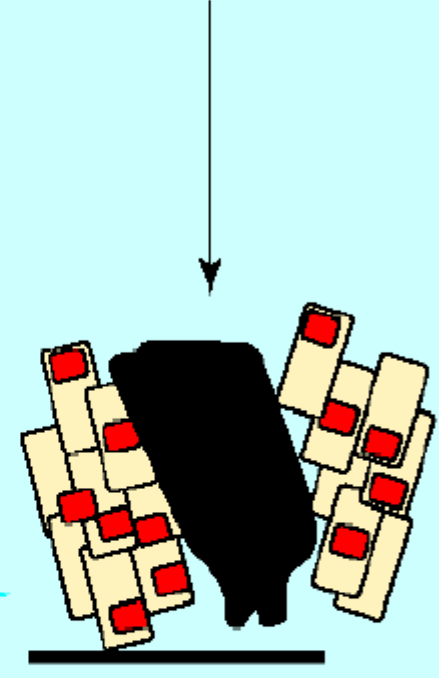
Hyperproliferative
epithelium



Adenoma



Carcinoma



APC
mutations

k ras
mutations

DCC

p53
mutations



INIZIAZIONE



Danno iniziale spontaneo o genetico

PROMOZIONE



Fattori tossici o ambientali

PROLIFERAZIONE
INCONTROLLATA



Tumore benigno o maligno

ANGIOGENESI



Nutrimento

INVASIONE LOCALE



Invasione vascolare

MOTILITA'



Migrazione locale

COLONIZZAZIONE



Metastatizzazione

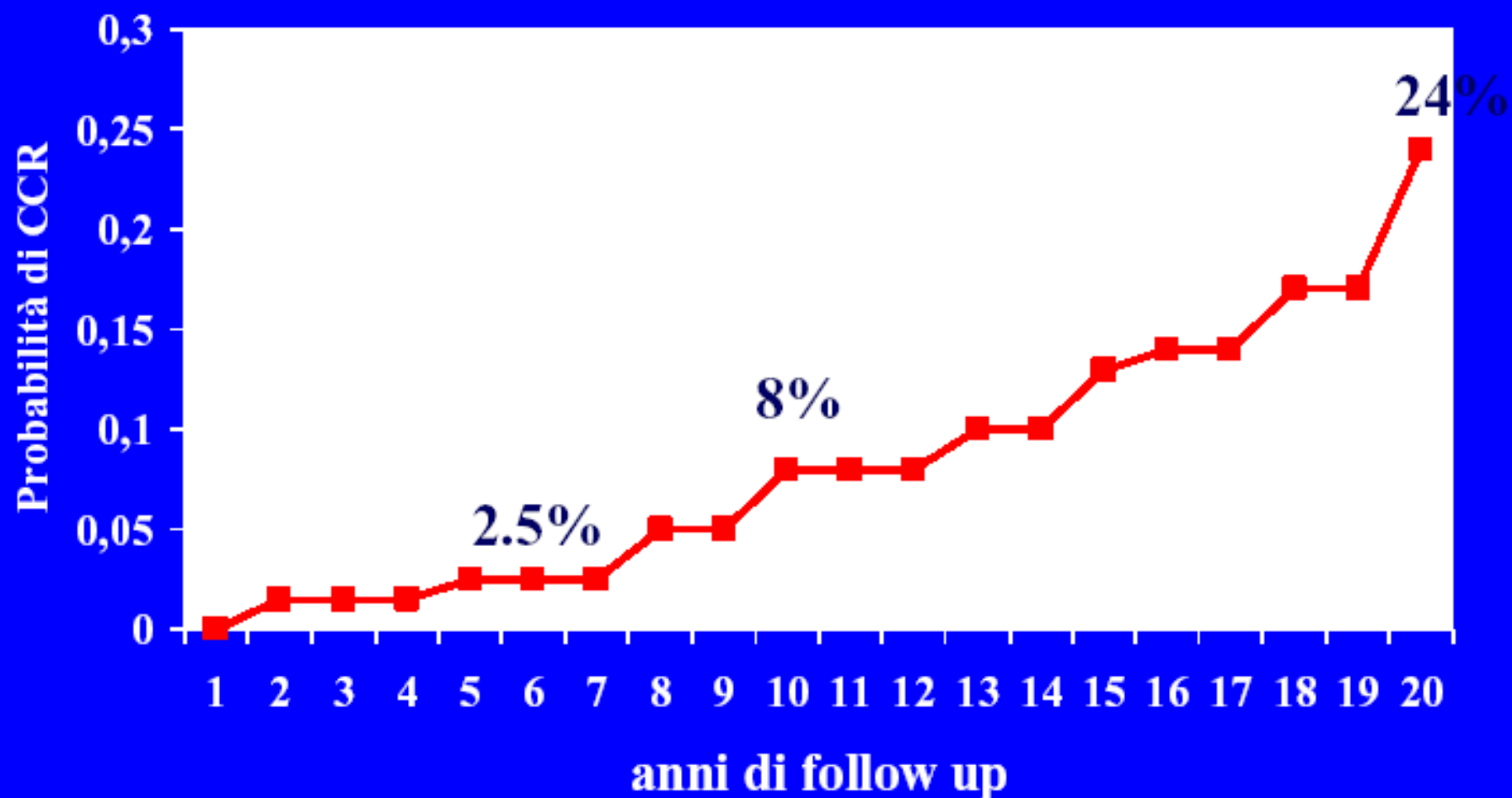
RESISTENZA



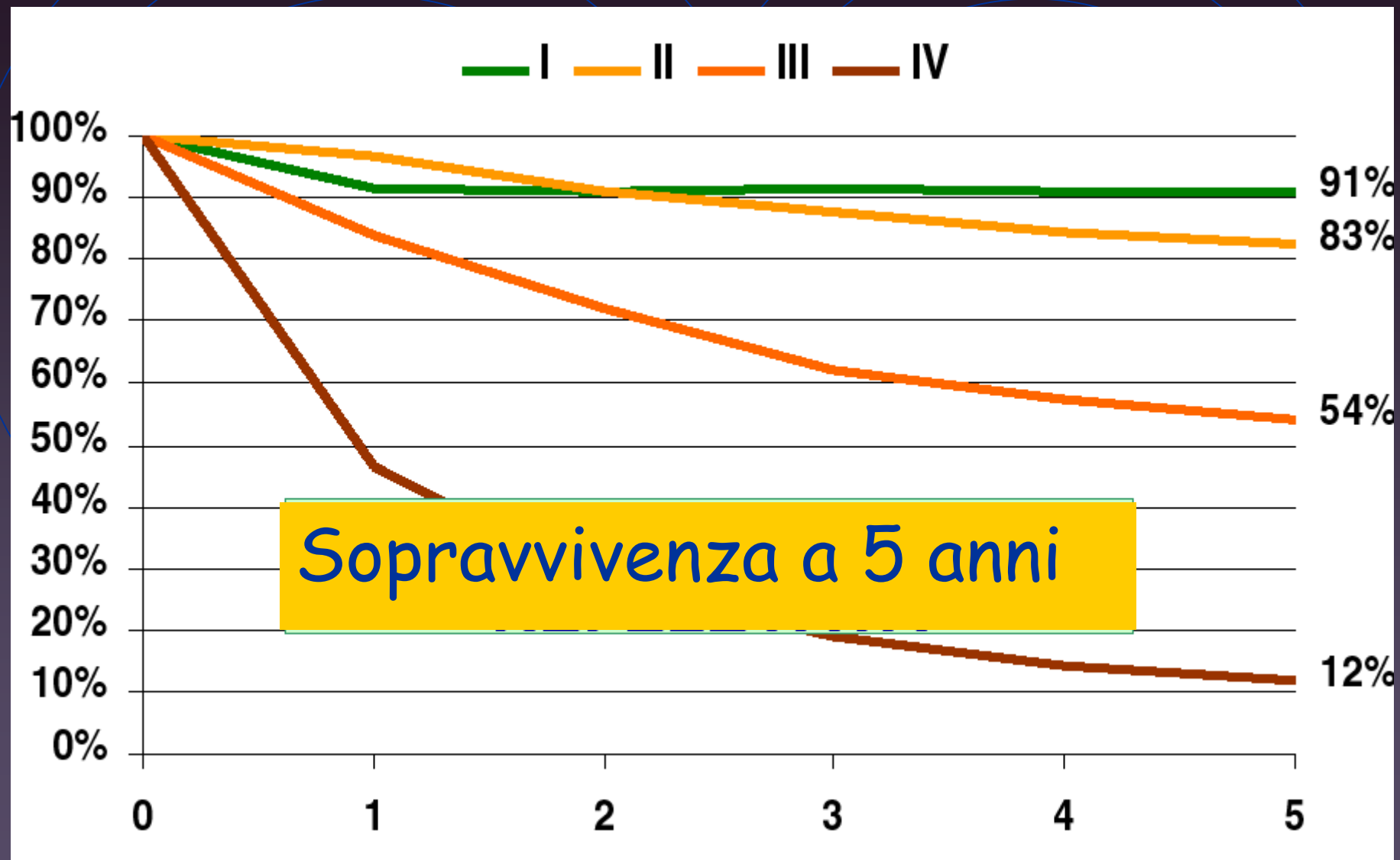
Resistenza ai farmaci



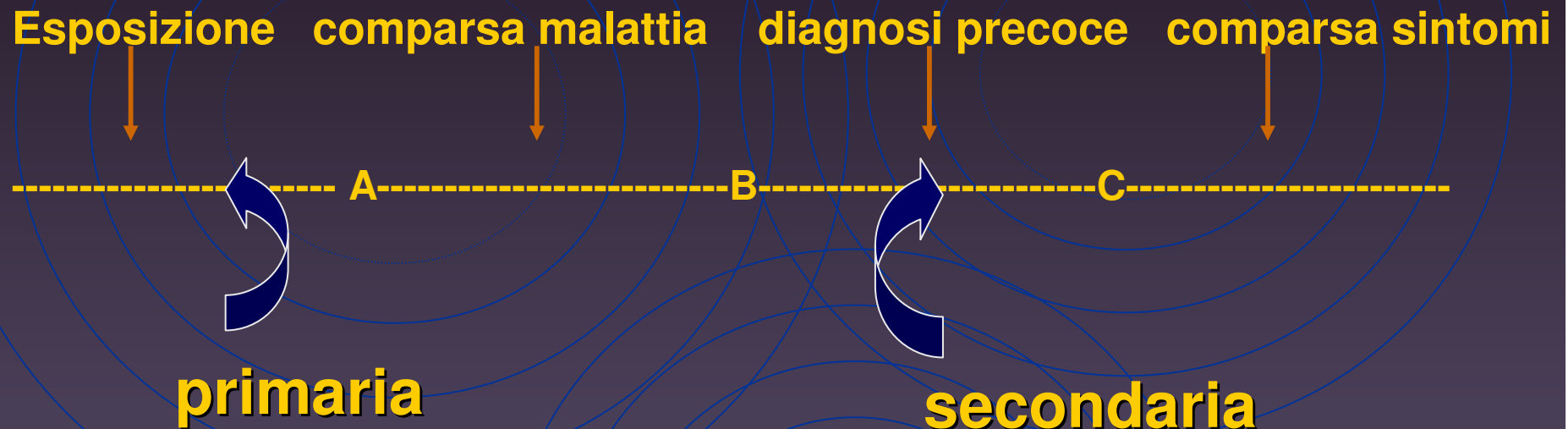
Rischio di cancro in un adenoma non rimosso



Stryker SJ, 1987



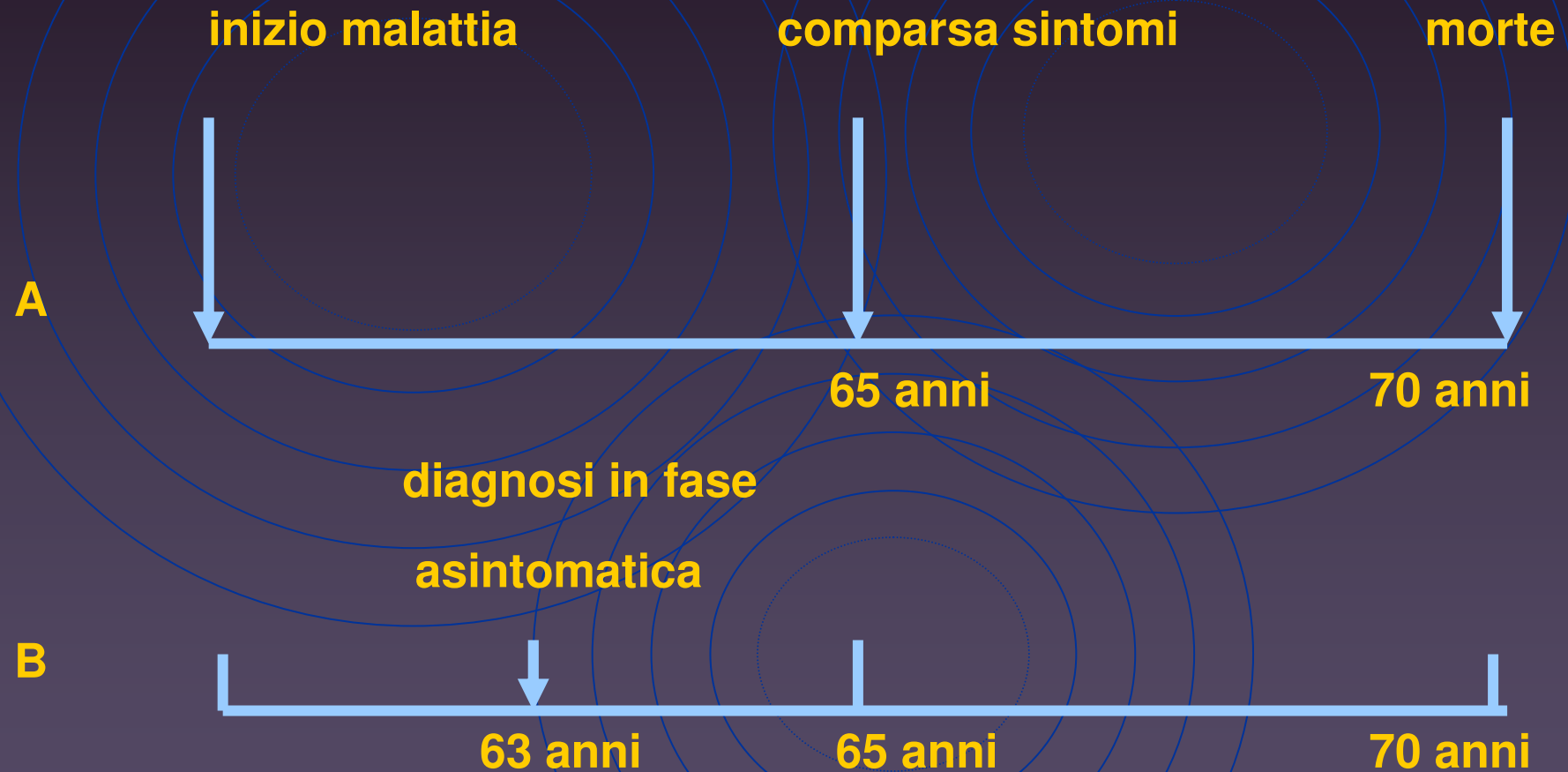
Tipi di prevenzione



primaria
evitare l'evento A (inizio malattia) attraverso la ridotta esposizione ai fattori di rischio o attraverso l'aumentata resistenza

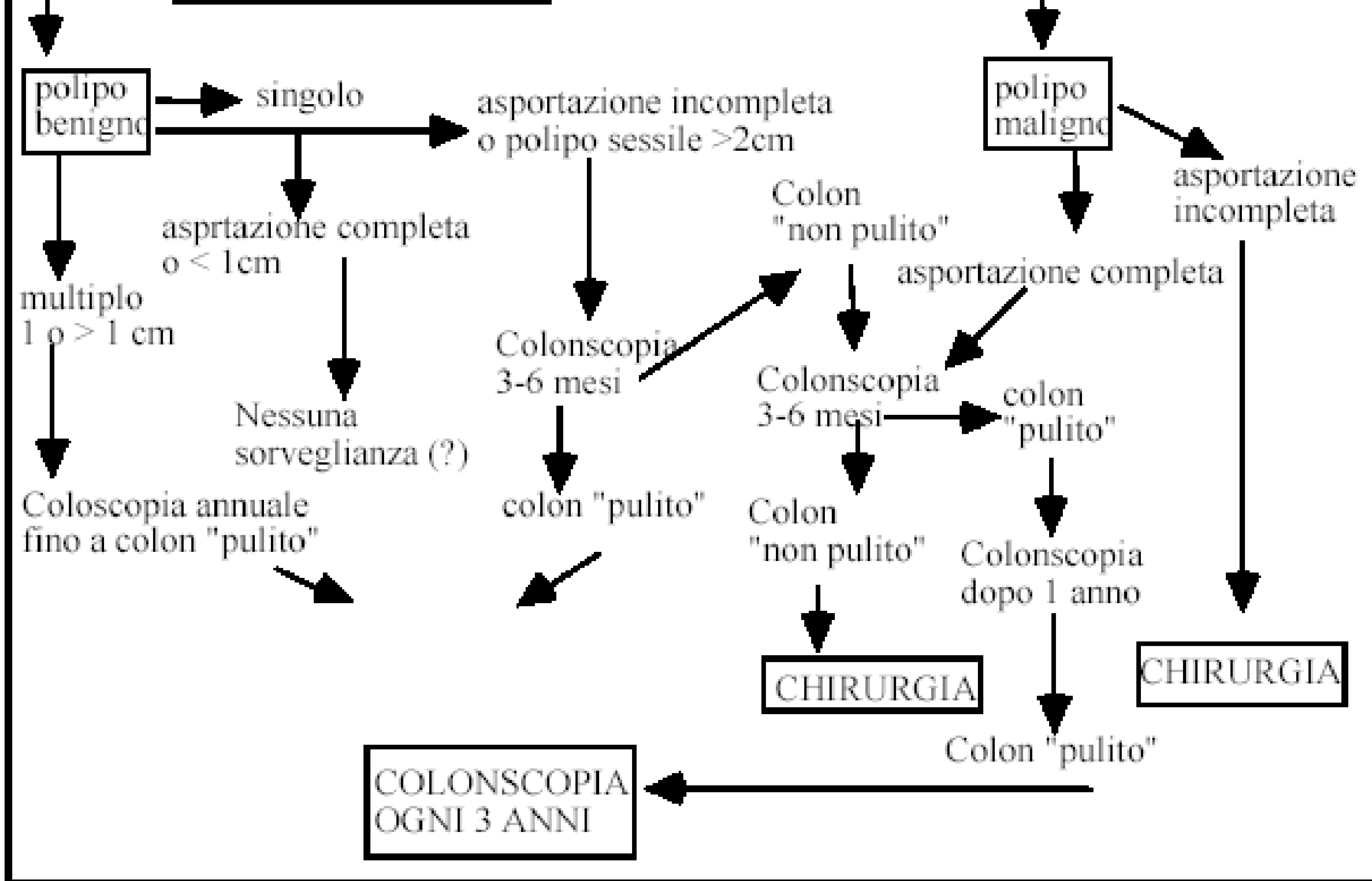
secondaria
diagnosi malattia in fase preclinica e suo trattamento. L'attività di screening ne è una importante componente

ERRORI DI VALUTAZIONE: LEAD-TIME BIAS



Nei due casi la durata complessiva inizio malattia-morte resta uguale

Raccomandazioni per la sorveglianza endoscopica dopo polipectomia



Carcinoma del colon-retto: sintomi e segni alla presentazione

Sintomi e segni	Colon destro	Colon sinistro	Retto
Dolore addominale	++	++	+
Sanguinamento	+	+	++
Anemia	+++	++	++
Alterazioni dell'alvo	+	+++	+++
Massa addominale	++	+	
Occlusione	+	++	+
Paziente asintomatico	+++	+	+

Carcinoma del colon-retto: procedura diagnostica

a) Tumore primitivo

- Esame clinico
- Colonscopia
- Biopsia (campioni istologici prelevati in corso di endoscopia)
- Clisma a doppio contrasto
- TC addome

b) Malattia metastatica

- Esame clinico
- Esami ematochimici (compreso il CEA)
- Rx/TC torace
- Ecografia/TC addome
- RMN
- Scintigrafia ossea se indicata
- Biopsia delle lesioni

Trattamento

Oncologo Medico



Radioterapista

Chirurgo

Il nostro gruppo

Direttore

Dott. Andrea Ardizzoni

Day Hospital Oncologico

Dott. Francesca Pucci

Dott. Ilaria Bernardini

Degenza Oncologica

Dott. Giovanna Vasini

Dott. Vittorio Franciosi

Laboratorio citologia e biologia molecolare

Dott. Cecilia Bozzetti

Dott. Annamaria Guazzi

Dott. Nadia Naldi

Dott. Rita Nizzoli

Registro Tumori

Dott. Vincenzo De Lisi

Ambulatorio Senologia

Dott. Guido Ceci

Dott. Beatrice Di Blasio

Ambulatorio Consulenza Genetica

Dott. Maria Angela Bella

Dott. Maria Michiara

Ambulatorio Diagnostica Interventistica

Dott. Francesco Leonardi

Dott. Donatello Gasparro

Ambulatorio Psicooncologia

Dott. Linda Soldani

Sperimentazioni Cliniche

Dott. Stefania Salvagni

Dott. Simona Bui

Dott. Roberta Camisa



Carcinoma del colon-retto: trattamento

•CHIRURGIA

•RADIOTERAPIA

•CHEMIOTERAPIA

MALATTIA RESECABILE:

- Intento curativo
- Resezioni complete, margini liberi, 15 linfonodi
- Rt preoperatoria nel tumore del retto associata alla CT
- FOLFOX stadio III, e stadio II ad alto rischio.

MALATTIA AVANZATA:

- Scopo palliativo
- Personalizzato
- Diversi farmaci in combinazione tra loro: 5-fluorouracile, Oxaliplatino, IRINOTECAN, Bevacizumab, Cetuximab, fluoropirimidine orali

Carcinoma del colon-retto: storia naturale della malattia

100 nuovi casi

30 pazienti con
malattia avanzata

70 pazienti con
tumore resecabile

25 pazienti con metastasi

5 pazienti con malattia non
resecabile

25 pazienti con malattia
ricorrente

45 pazienti guariti

"i trattamenti oncologici"

- **Elezione (Linfomi, ecc)**
- **Nella malattia avanzata (palliazione)**
- **In preparazione di una chirurgia (Neoadiuvante)**
- **Successivamente ad una chirurgia (Adiuvanti)**

MOERTEL 1990 , 929 STAGE III pts : 7 Yrs OS

SURGERY



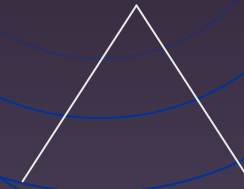
44%

ALIVE

56%

DEAD

SURGERY + 5 FU-Lev



61%

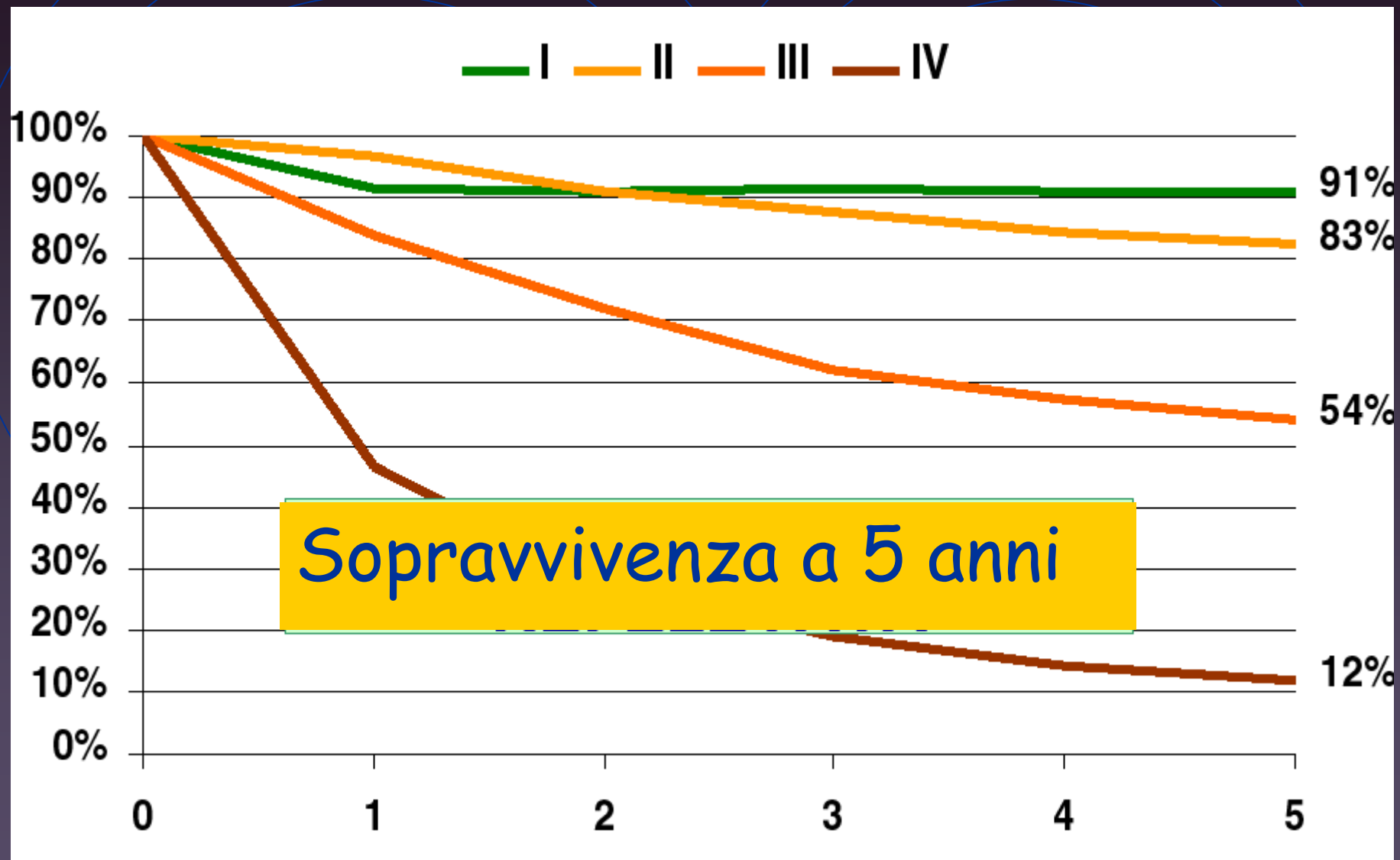
ALIVE

39%

DEAD

17 Patients saved out of 100 treated (RR death - **40%**)

Stage II : DFS **79%** vs **71%** (NS)



Staging TNM delle neoplasie del COLON-RETTO

Si riporta una sintesi della classificazione clinica TNM per le neoplasie coliche.

T	tumore primitivo
TX	tumore primitivo non definito
T0	non segni di tumore primitivo
Tis	carcinoma in situ
T1	invasione della sottomucosa
T2	invasione della muscolare propria
T3	invasione attraverso la muscolare fino nella sottopericoliche o perirettali
T4	perforazione del peritoneo viscerale o invasion

N	linfonodi regionali
NX	i linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	assenza di metastasi
N1	1-3 linfonodi pericolici o perirettali
N2	4 o più linfonodi pericolici o perirettali
N3	metastasi in uno qualsiasi dei linfonodi lungo i vasi citati sopra

stadio	T	N	M	Dukes	Astler e Coller
stadio 0	Tis	N0	M0		
stadio 1	T1	N0	M0	A 82%	A 100%
	T2	N0	M0		
stadio 2	T3	N0	M0	B 73%	B1 67%
	T4	N0	M0		B2 54%
stadio 3	ogni T	N1	M0	C 27%	C1 43%
	ogni T	N2 o N3	M0		C2 22%
stadio 4	ogni T	ogni N	M1	D 0%	D 0%

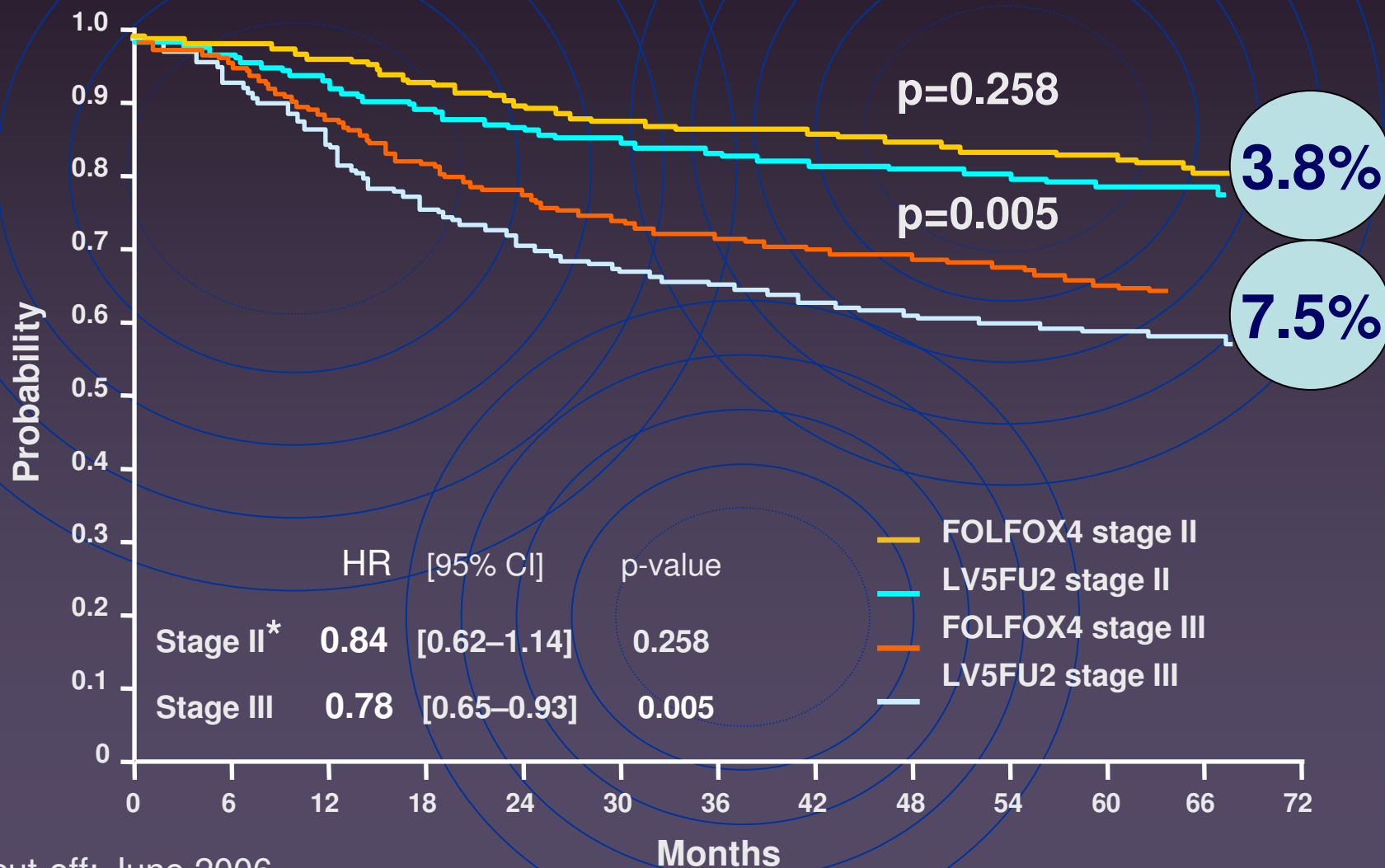
Per quanto riguarda le metastasi a distanza si applica il seguente schema:

M	metastasi a distanza
MX	metastasi a distanza non accertabili
M0	metastasi a distanza assenti
M1	metastasi a distanza presenti

Carcinoma del colon-retto: chemioterapia adiuvante

- Riduce il rischio di ripresa di malattia
- Aumenta la sopravvivenza
- Indicata in pazienti con stadio III di malattia e/o ad alto rischio (perforazione, occlusione intestinale)
- Deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico

DFS: STAGE II AND STAGE III PATIENTS



Data cut-off: June 2006

- Messages
- Breast Cancer
- Colon Cancer
- Lung Cancer
- MetResect
- Downloads
- Online Resources
- Personal Info
- Logout
- Intended Use
- FAQs
- Contact Us

Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Colon Cancer

Patient Information

Age:

Sex:

Comorbidity:

Depth of Invasion:

Positive Nodes:

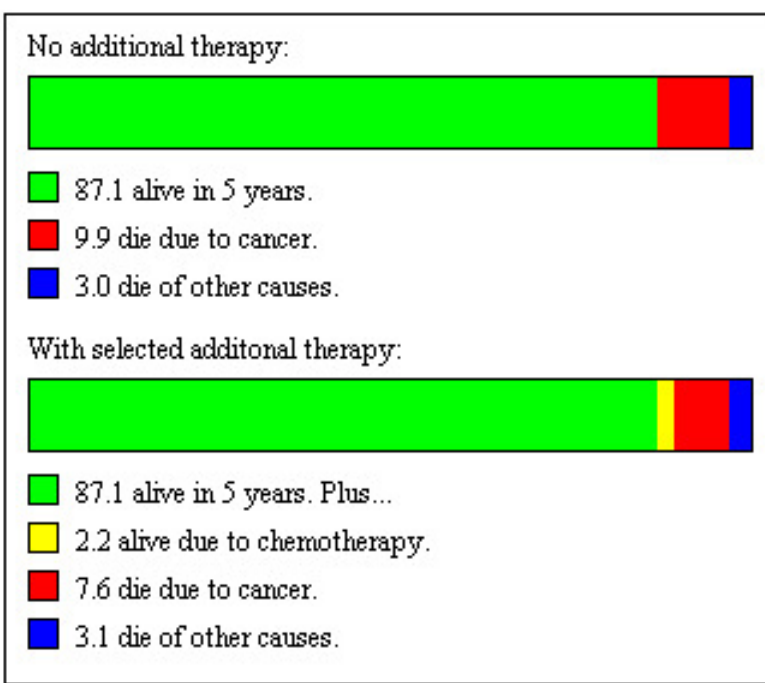
Examined Nodes:

Histologic Grade:

Stage:

Calculate:

5 Year Risk:



Adjuvant Therapy Effectiveness

Chemo:

[Print Results PDF](#) [Access Help and Clinical Evidence](#)

Chemioterapia adiuvante negli stadi II

Oltre 150.000 nuovi casi di Tumore del colon in un anno nel mondo (70.000 in Europa)

Vite salvate:

1% = 1500

3% = 4500

5% = 7500

- Messages
- Breast Cancer
- Colon Cancer
- Lung Cancer
- MetResect
- Downloads
- Online Resources
- Personal Info
- Logout
- Intended Use
- FAQs
- Contact Us

Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Colon Cancer

Patient Information

Age:

Sex:

Comorbidity:

Depth of Invasion:

Positive Nodes:

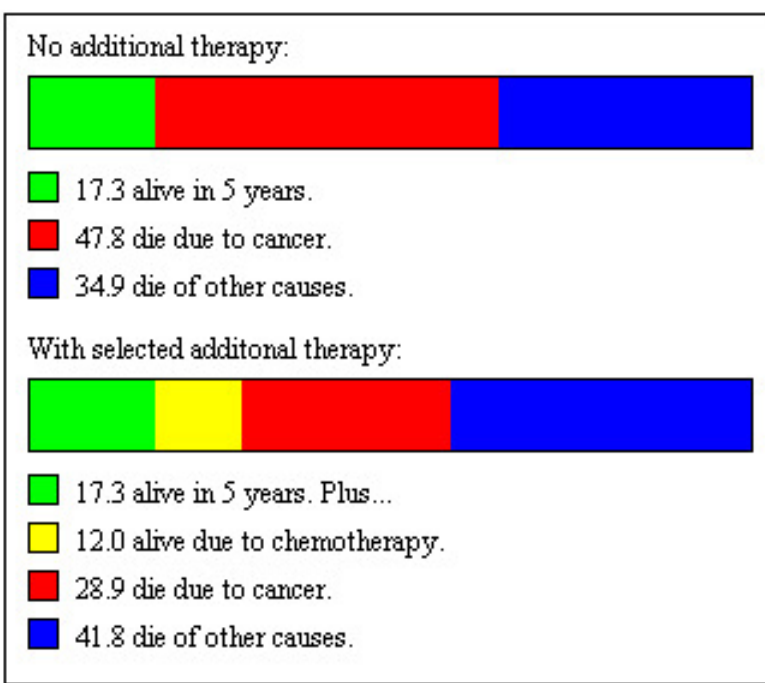
Examined Nodes:

Histologic Grade:

Stage: **3**

Calculate:

5 Year Risk: Prognostic



Adjuvant Therapy Effectiveness

Chemo:

[Print Results PDF](#) [Access Help and Clinical Evidence](#)

Carcinoma del colon-retto: storia naturale della malattia

100 nuovi casi

30 pazienti con
malattia avanzata

70 pazienti con
tumore resecabile

25 pazienti con metastasi

5 pazienti con malattia non
resecabile

25 pazienti con malattia
ricorrente

45 pazienti guariti

Colon: malattia metastatica

- Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretta presenta malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà malattia avanzata.

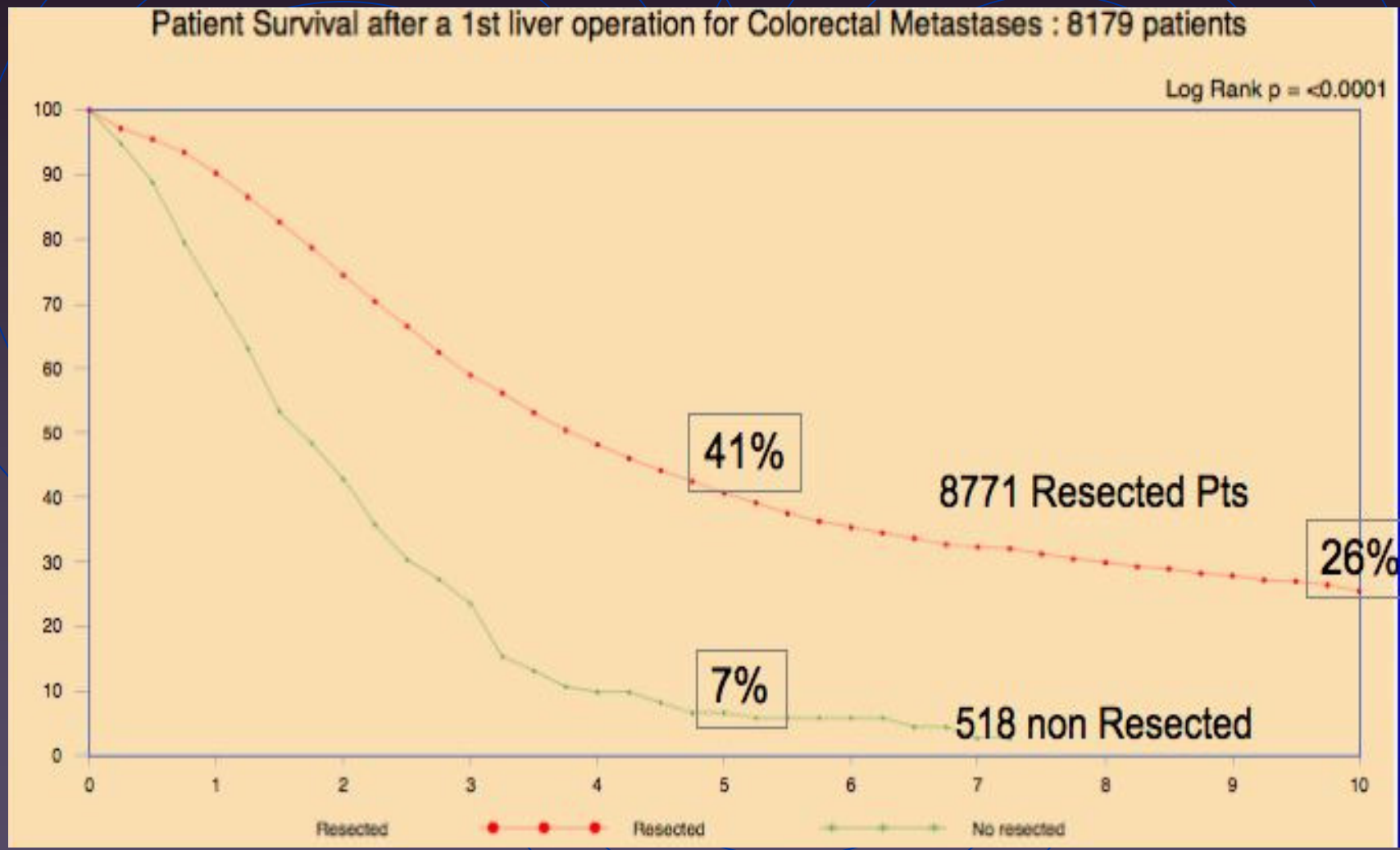
Colon: obiettivi della terapia nella malattia metastatica

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

- - cura (possibile solo in un numero limitato di casi)
- - prolungamento della sopravvivenza
- - palliazione dei sintomi
- - miglioramento della qualità della vita
- - ritardo della progressione della malattia
- - risposta obiettiva al trattamento

LIVERMETSURVEY : SURVIVAL AFTER LIVER RESECTION

December 2008 : 9289 Patients - 147 Centers - 40 countries



Metastasi epatiche da CRC

Criteria *classici* di operabilità:

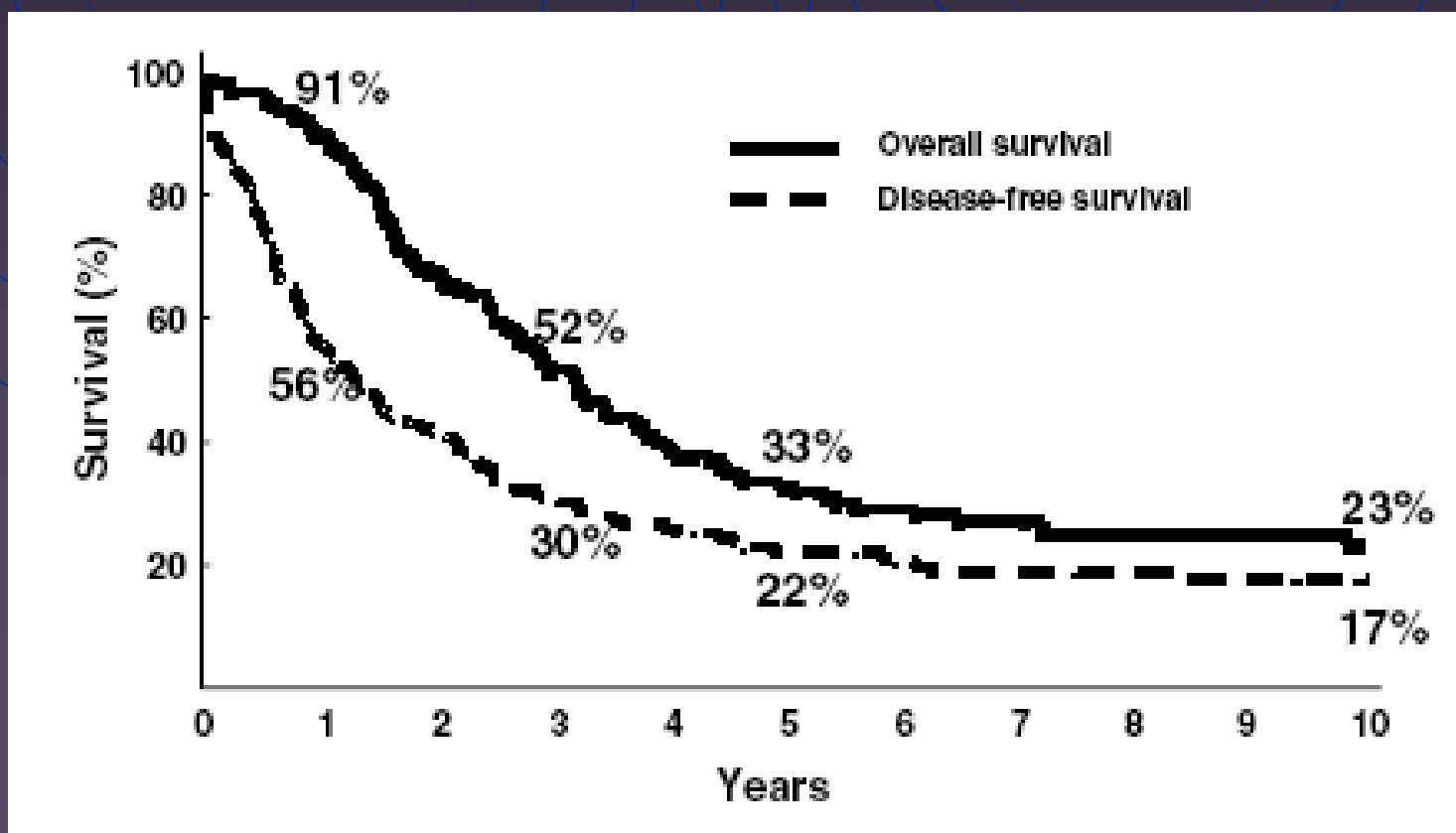
- < 4 lesioni
- < 50% del parenchima epatico
- margine > 1 cm

10 - 20% di tutti i pazienti candidati a chirurgia

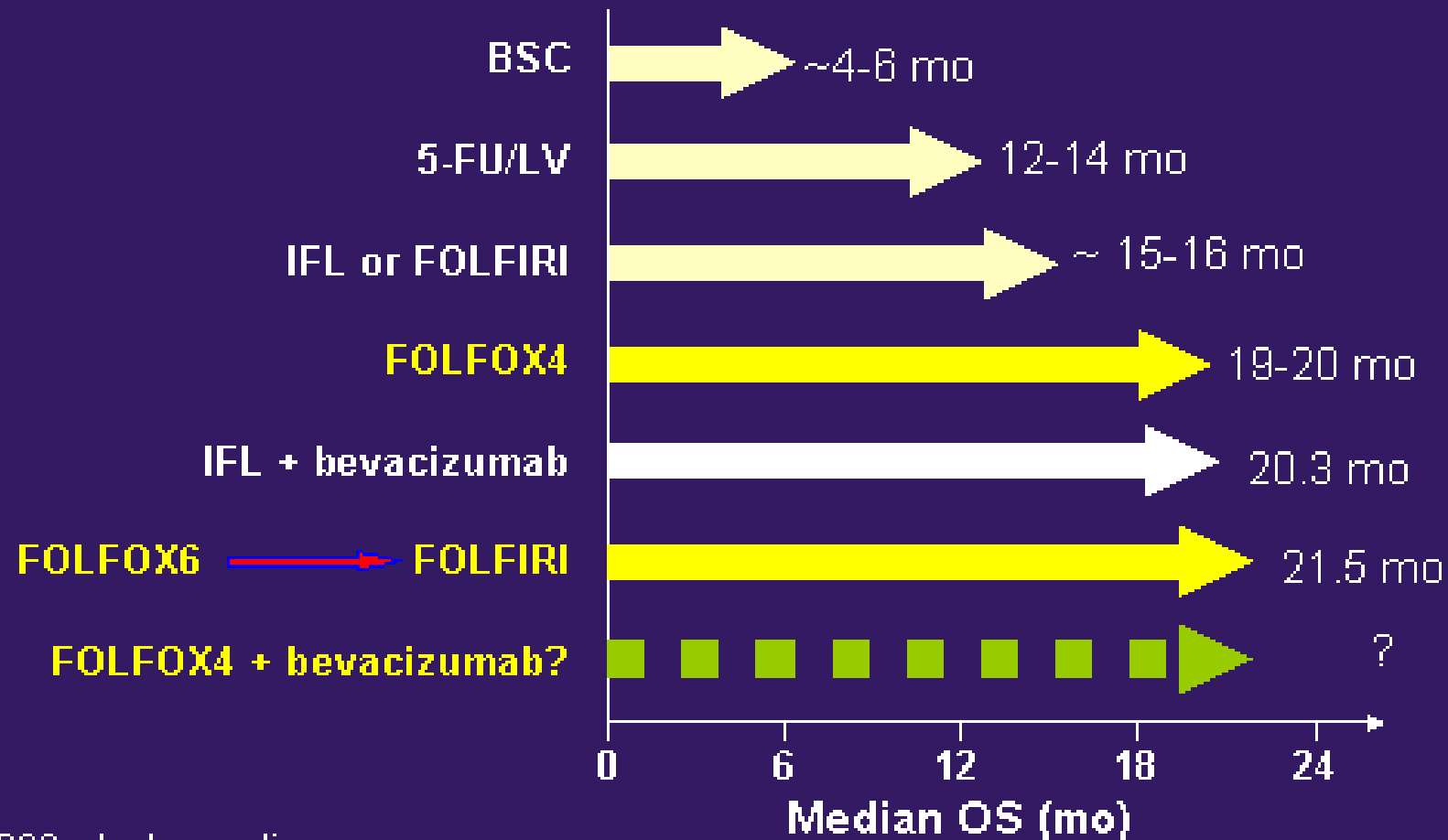
Fortner: 14.000 epatectomie su 70.000 pazienti con meta epatiche

METASTASI EPATICHE NON-RESECABILI

SOPRAVVIVENZA DOPO RESEZIONE DI METASTASI EPATICHE
INIZIALMENTE INOPERABILI IN SEGUITO A CHEMIOTERAPIA
(Adam et al, Ann. Surg. 2004; Van Cutsem EJC 2006)



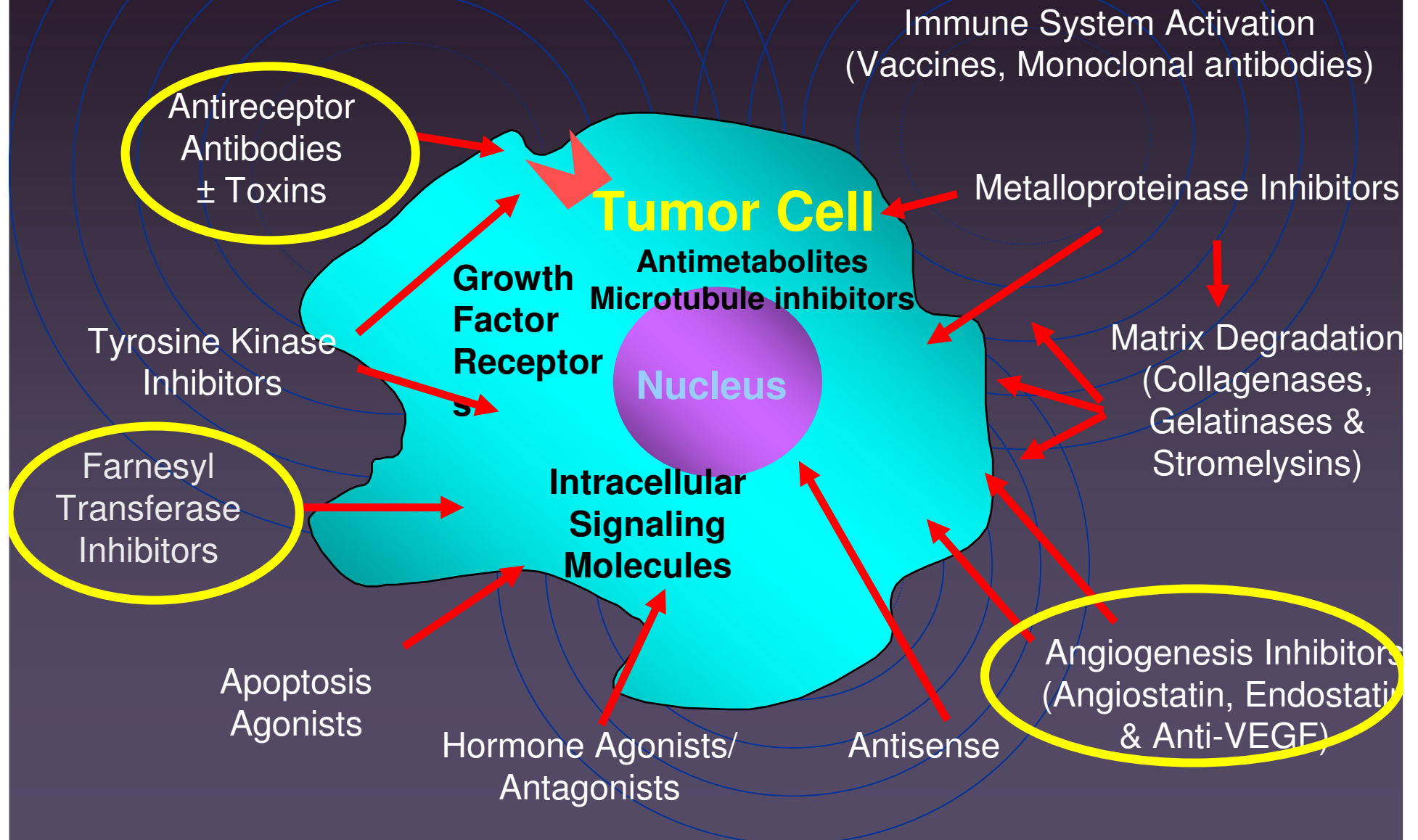
Median Overall Survival in First-Line MCRC



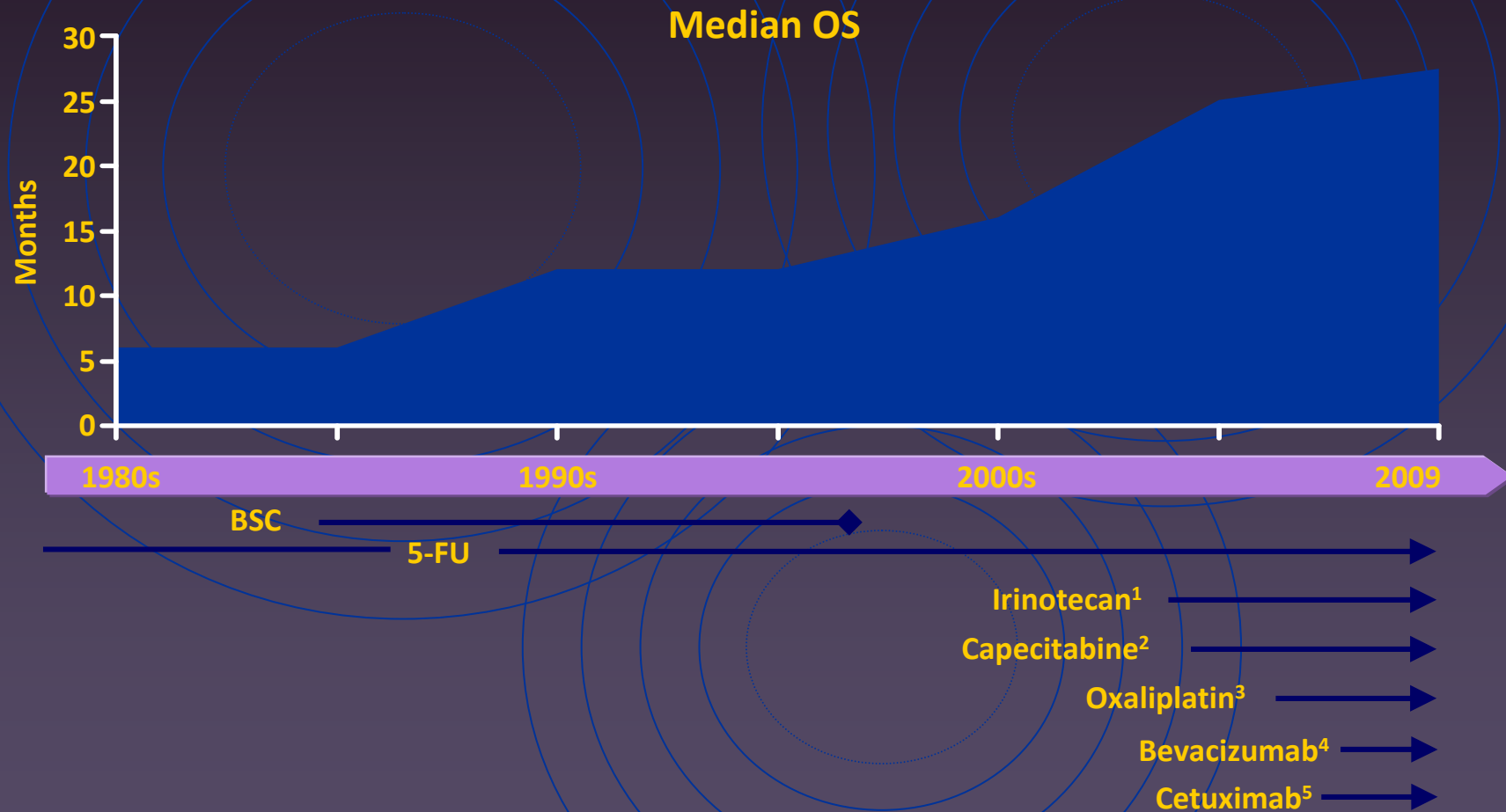
BSC = best supportive care.

*FOLFOX6 followed by FOLFIRI.

Terapie a bersaglio molecolare specifico



La sopravvivenza aumenta progressivamente con l'aumento delle linee terapeutiche somministrate



1. Cunningham, et al. Lancet 1998; 2. Van Cutsem, et al. BJC 2004
3. Rothenberg, et al. JCO 2003; 4. Hurwitz, et al. NEJM 2004
5. Karapetis, et al. NEJM 2008

BSC = best supportive care

INIZIAZIONE



Danno iniziale spontaneo o genetico

PROMOZIONE



Fattori tossici o ambientali

PROLIFERAZIONE
INCONTROLLATA



Tumore benigno o maligno

ANGIOGENESI



Nutrimento

INVASIONE LOCALE



Invasione vascolare

MOTILITA'



Migrazione locale

COLONIZZAZIONE



Metastatizzazione

RESISTENZA



Resistenza ai farmaci

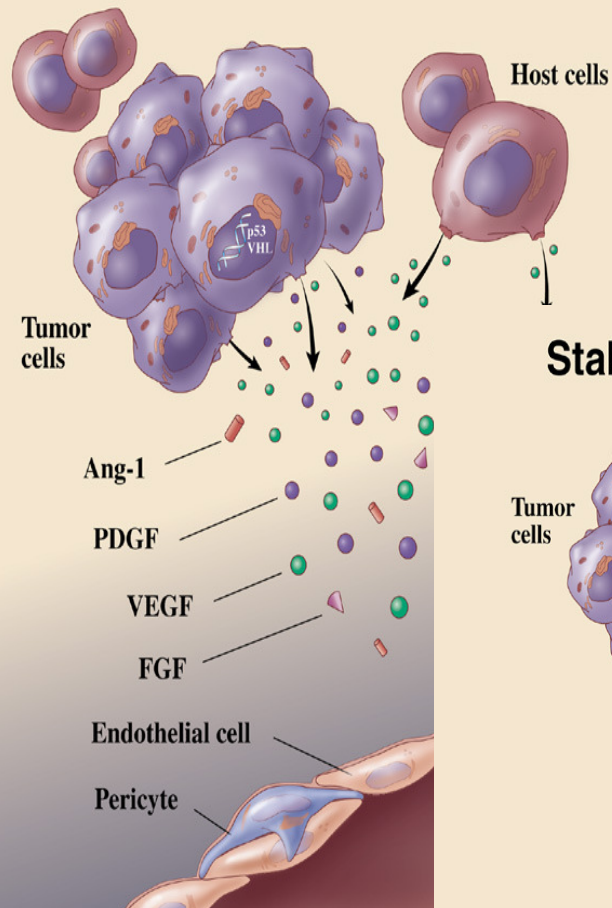


La lunga storia della ricerca sulla angiogenesi tumorale

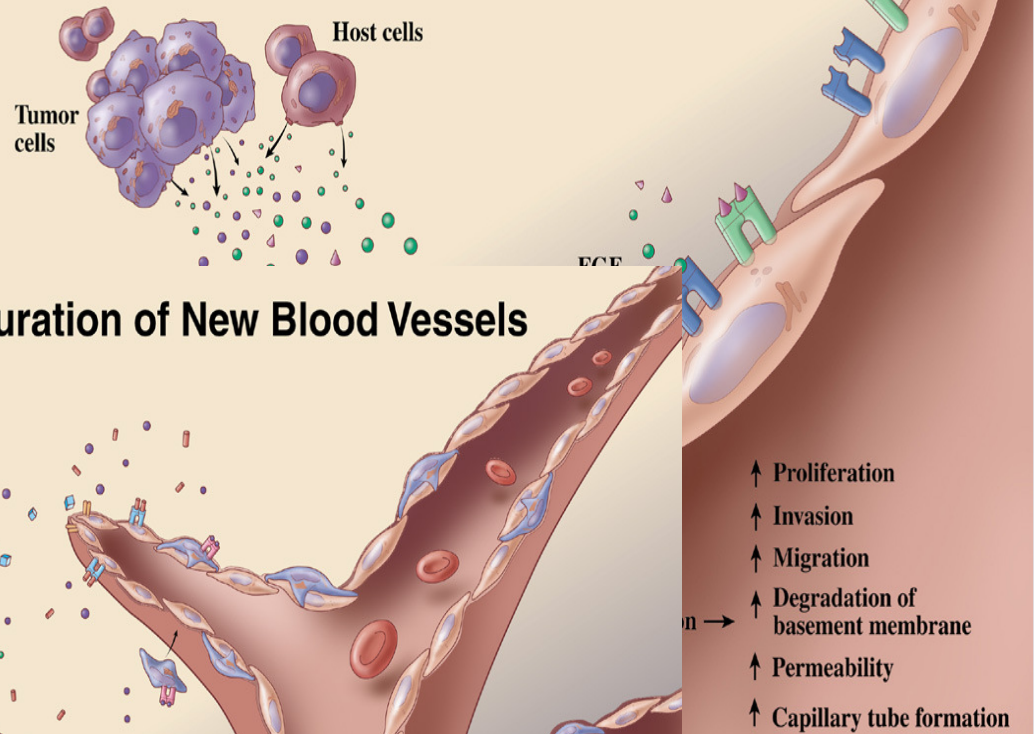
- In assenza di vascolarizzazione i tumori solidi ricevono ossigeno e nutrienti per diffusione dai tessuti vicini e tendono a rimanere “dormienti” e a non superare i 2-3 mm³
- Angiogenesi è implicata nella:
 - Progressione tumorale
 - Capacità invasiva tumorale
 - Capacità metastatica

¹Folkman J. N Engl J Med 1971;285:1182-6

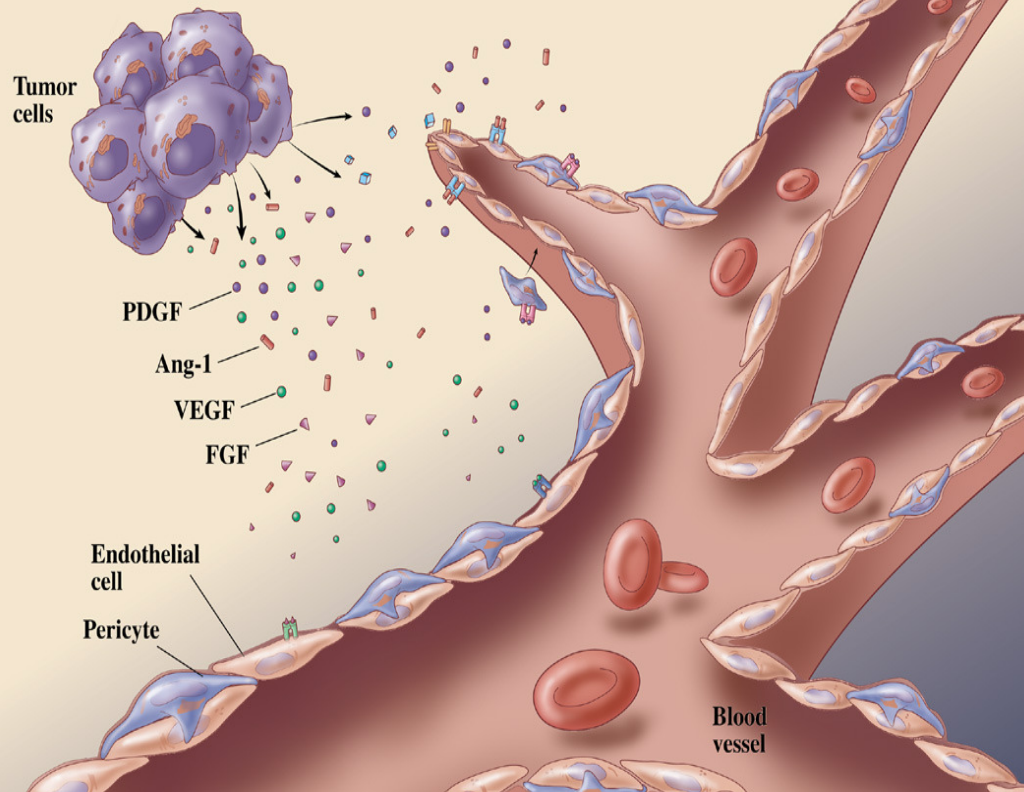
Factors Influencing Promotion of Tum



Activation of Vascular Endothelial Cells



Stabilization/Maturation of New Blood Vessels



- ↑ Proliferation
- ↑ Invasion
- ↑ Migration
- ↑ Degradation of basement membrane
- ↑ Permeability
- ↑ Capillary tube formation

Lo switch angiogenico nello sviluppo tumorale

Tumori piccoli (1-2 mm)

- avascolari
- quiescenti

Tumori di maggiori dimensioni

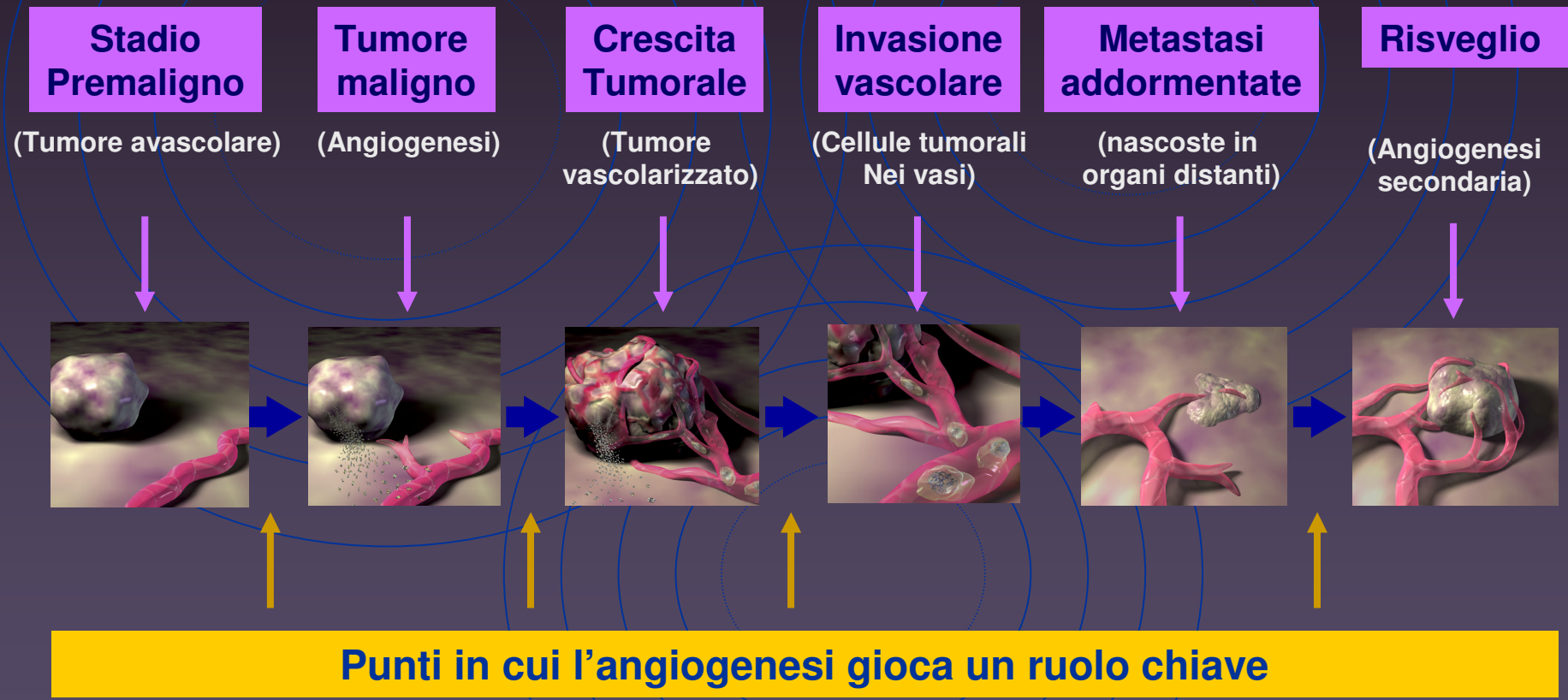
- vascolari
- possibile metastatizzazione

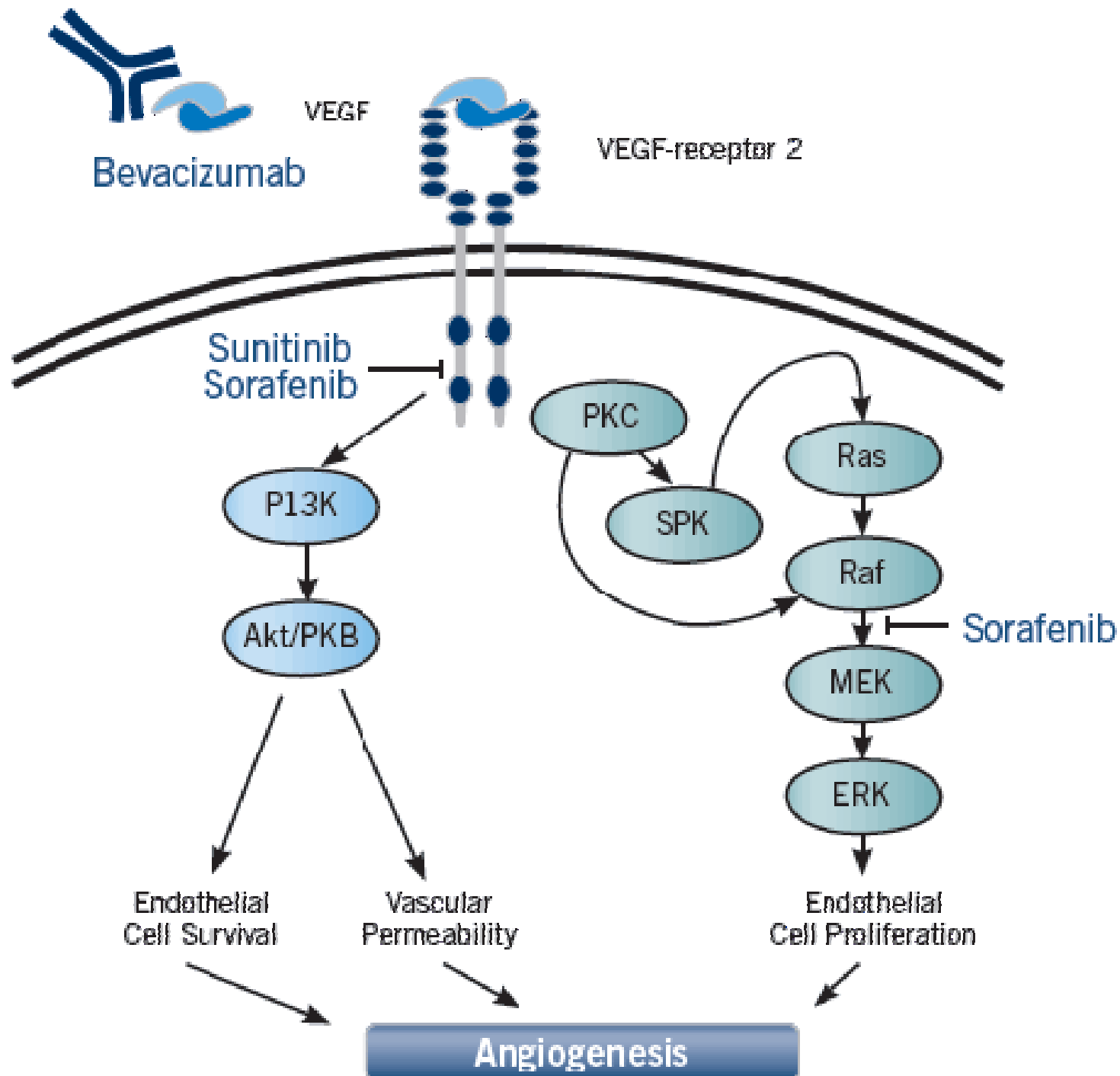


Switch angiogenico

Induce l'iperpressione di fattori pro-angiogenici come il VEGF

L'angiogenesi nello sviluppo tumorale





Bevacizumab Prolongs Survival in 1st Line Therapy of Colorectal Cancer

**Results of Phase III Trial of Bevacizumab
in Combination with Bolus Irinotecan,
5-Fluorouracil, Leucovorin (IFL) as
First Line Therapy in Subjects
With Metastatic CRC**

Hurwitz H. et al. for the Avastin Colorectal Study Team

N Engl J Med 350:2335-2342, 2004

IFL +/- Bevacizumab (AVF2107g Trial) Results

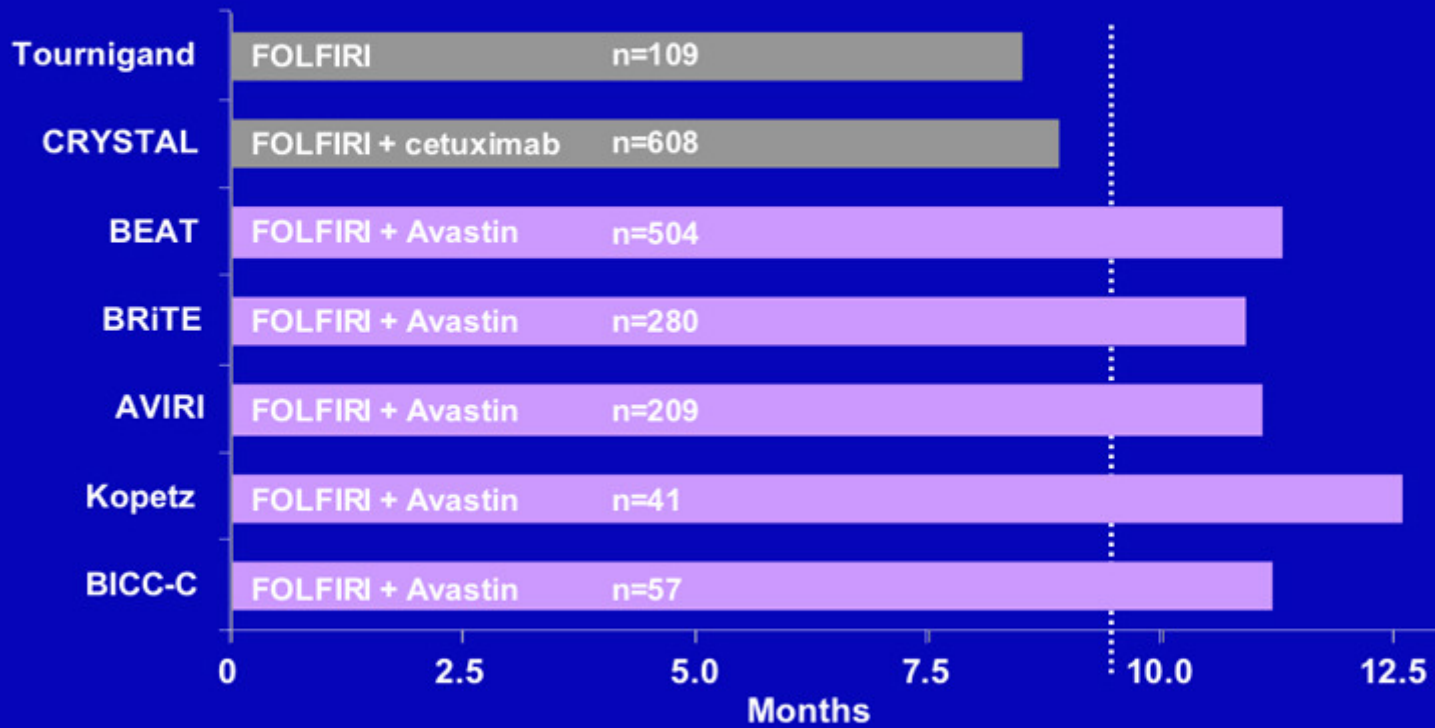
IFL + Placebo (n = 412) IFL+ Bevacizumab (n = 403)

Response Rate and Survival

ORR (%)	35	45
PFS (mos)	6.2	10.6
Duration response	7.1	10.4
Median Survival (mos)	15.6	20.3

Hurwitz H et al, N Engl J Med 350:2335-2342, 2004

Avastin + FOLFIRI in 1st-line metastatic CRC: impact on progression-free survival*

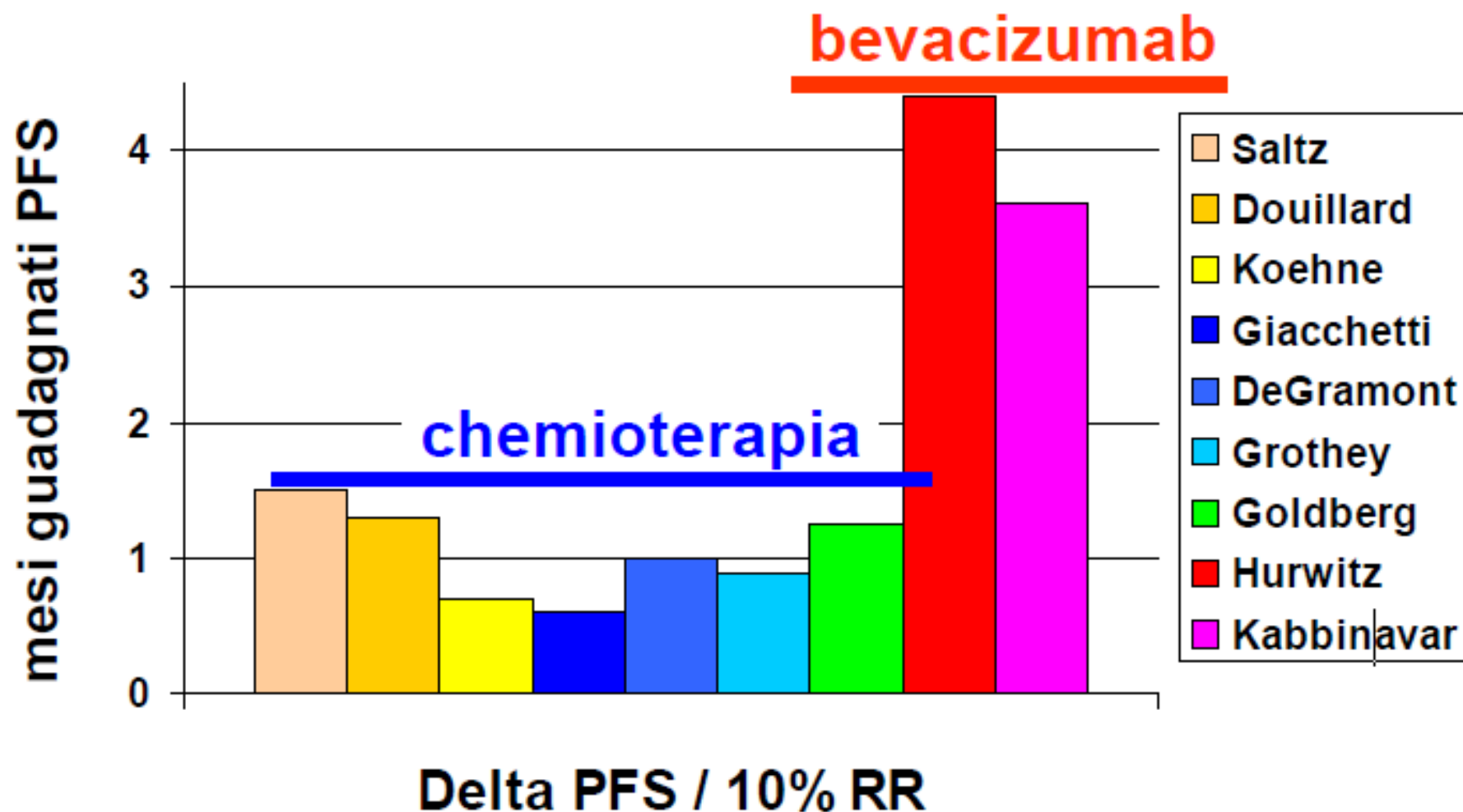


*Cross trial comparison – no statistical analysis implied

Tournigand, et al. JCO 2004; Van Cutsem, et al. ASCO 2007
 Kretschmar, et al. ASCO; Kozloff, et al. ASCO GI 2007; Sobrero, et al. ASCO 2007
 Kopetz, et al. ASCO 2007; Fuchs, et al. ASCO 2007

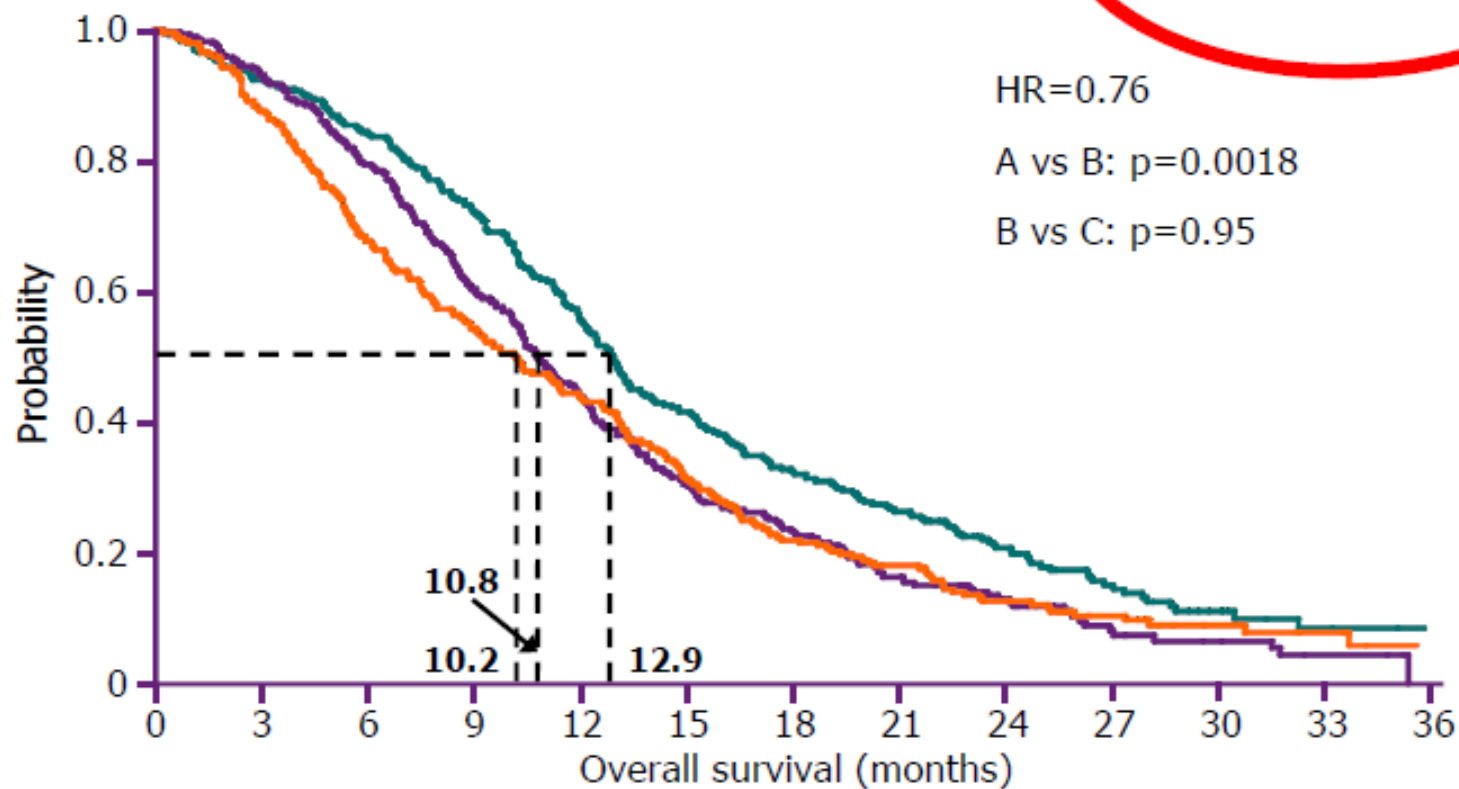
Effetto di bevacizumab sul PFS

guadagno in mesi di PFS per 10% di RR



Bevacizumab

Metastatic colorectal cancer, 2nd line

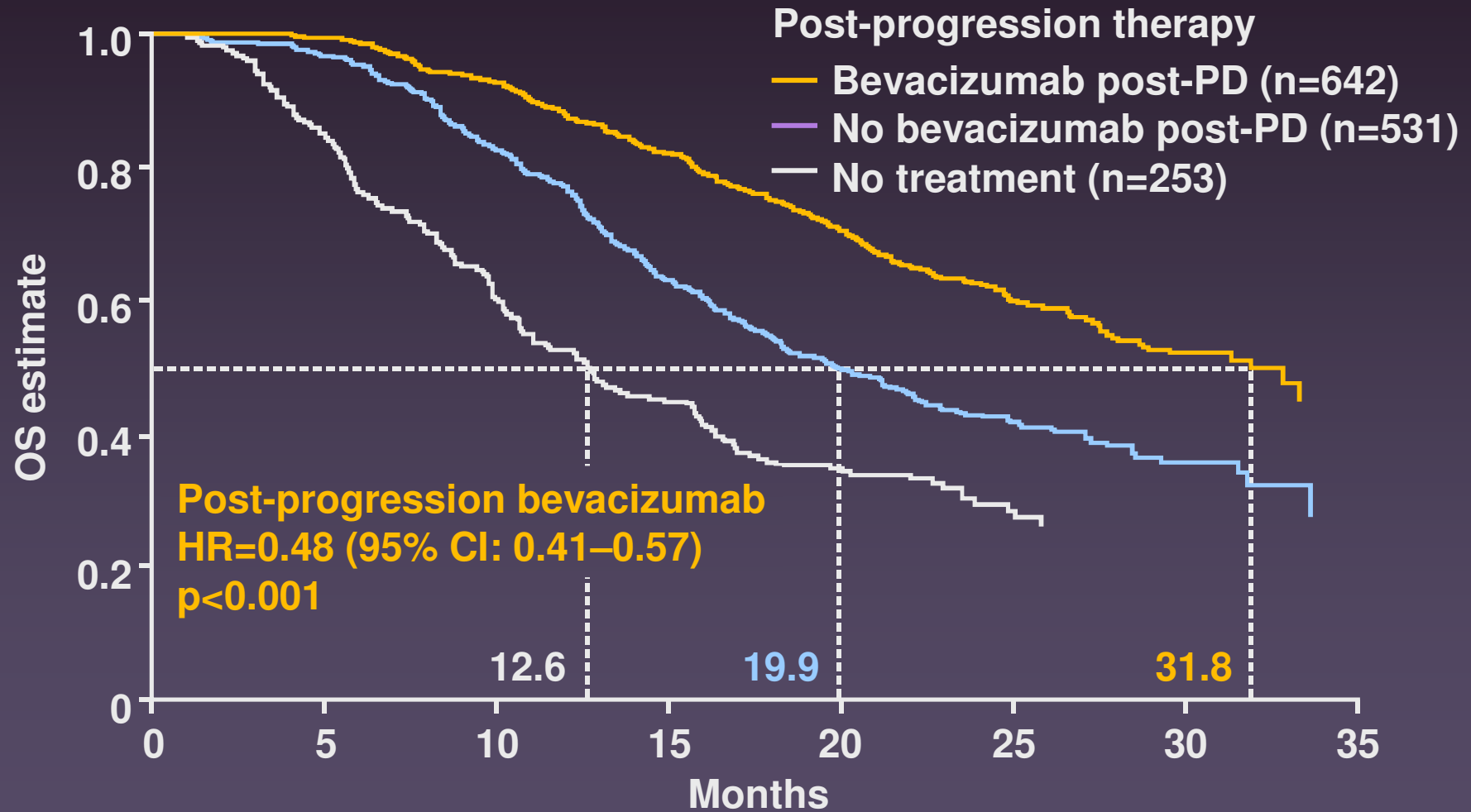


	<u>Total</u>	<u>Dead</u>	<u>Alive</u>	<u>Median</u>
— A: FOLFOX4 + bevacizumab	289	246	43	12.9
— B: FOLFOX4	290	257	33	10.8
— C: Bevacizumab	243	216	27	10.2

HR = hazard ratio

Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2005;23(June 1 Suppl.):1s (Abstract 2)

BRiTE:* continuation of bevacizumab post-first progression significantly increases OS[‡]



*Non-randomised, observational trial

‡Time from initiation of first-line treatment to death

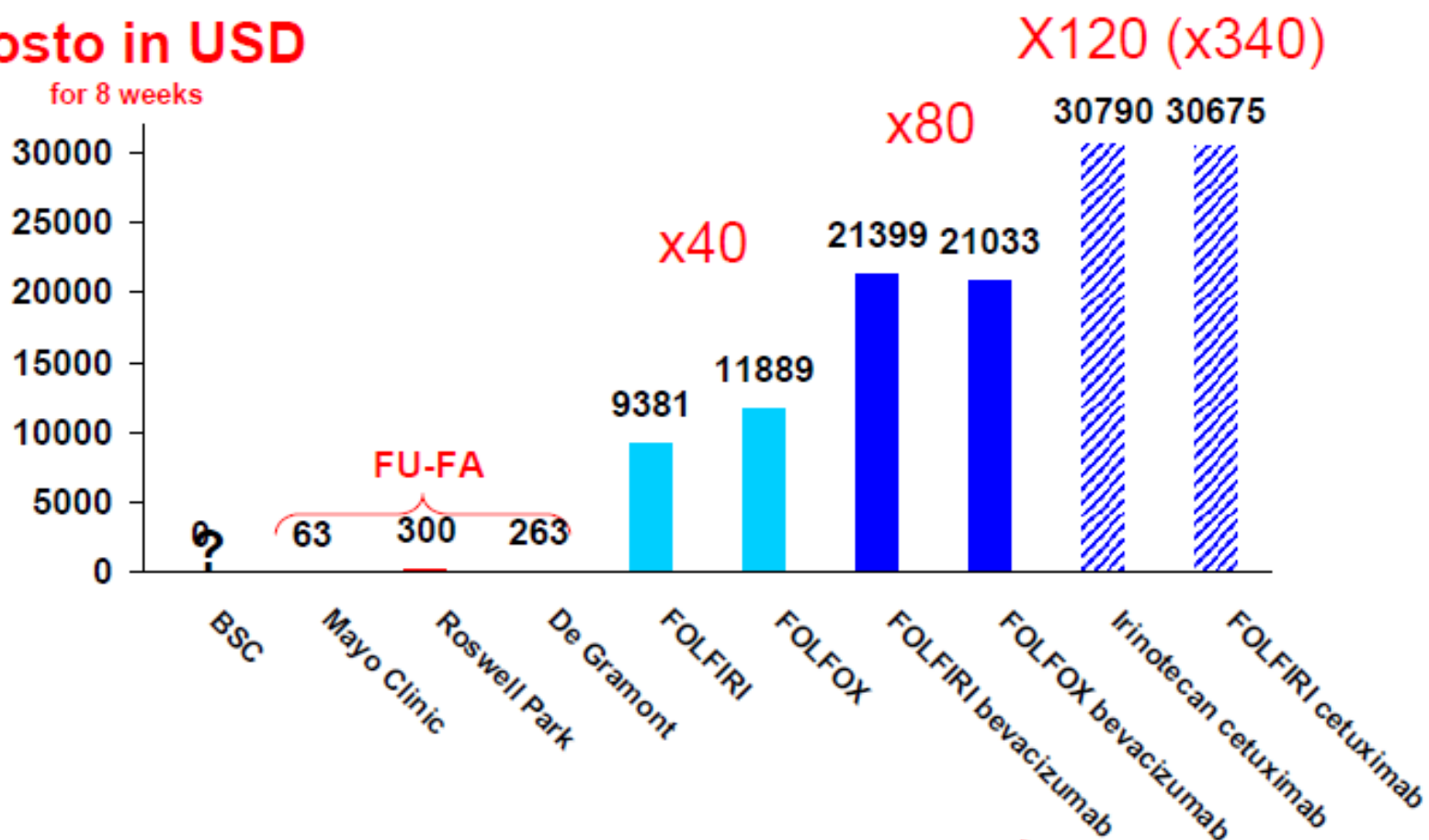
Grothey, et al. JCO 2008

Terapia del ca colorettaie metastatico

Esplosione dei costi dei farmaci

Costo in USD

for 8 weeks



dal 1993 al 2004

N Engl J Med 351:317-319, 2004

Bevacizumab (Avastin®) - Indicazione in Europa -

EMA/H/C/582

COMITATO PER I MEDICINALI PER USO UMANO

RELAZIONE DI VALUTAZIONE PUBBLICA EUROPEA (EPAR)

AVASTIN

Denominazione comune internazionale (DCI): Bevacizumab

Riassunto

Principio attivo: Bevacizumab

Gruppo farmaco-terapeutico
(Codice ATC): L01XC07

Attuale indicazione terapeutica approvata: Avastin (bevacizumab) in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon e del retto metastatico.

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204it1.pdf>

Bevacizumab (Avastin®)

- Indicazione in Europa -

L'approvazione è basata sui risultati di tre studi clinici randomizzati e con controllo attivo, in combinazione con una chemioterapia di prima linea a base di fluoropirimidina in bolo per il carcinoma del colon o del retto metastatico. Uno studio di fase III, in doppio cieco, su circa 900 pazienti ha mostrato che l'aggiunta di Avastin ad un regime di irinotecan/bolo di 5-fluorouracile/acido folinico (IFL) endovena ha determinato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale. Due studi di fase II in pazienti che non erano candidati ottimali per irinotecan di prima linea, condotti su circa 300 pazienti in tutto, hanno mostrato che l'aggiunta di Avastin ha determinato tassi di risposta obiettiva superiori, una sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore e una tendenza ad una sopravvivenza maggiore rispetto alla sola chemioterapia 5-fluorouracile/acido folinico in bolo.

Tel: 0845 003 7782

www.nice.org.uk

Ref : 2010/095

ISSUED:00:01 BST, Friday 9 July 2010

PRESS RELEASE

Bevacizumab rejected by NICE in draft guidance due to uncertain evidence base

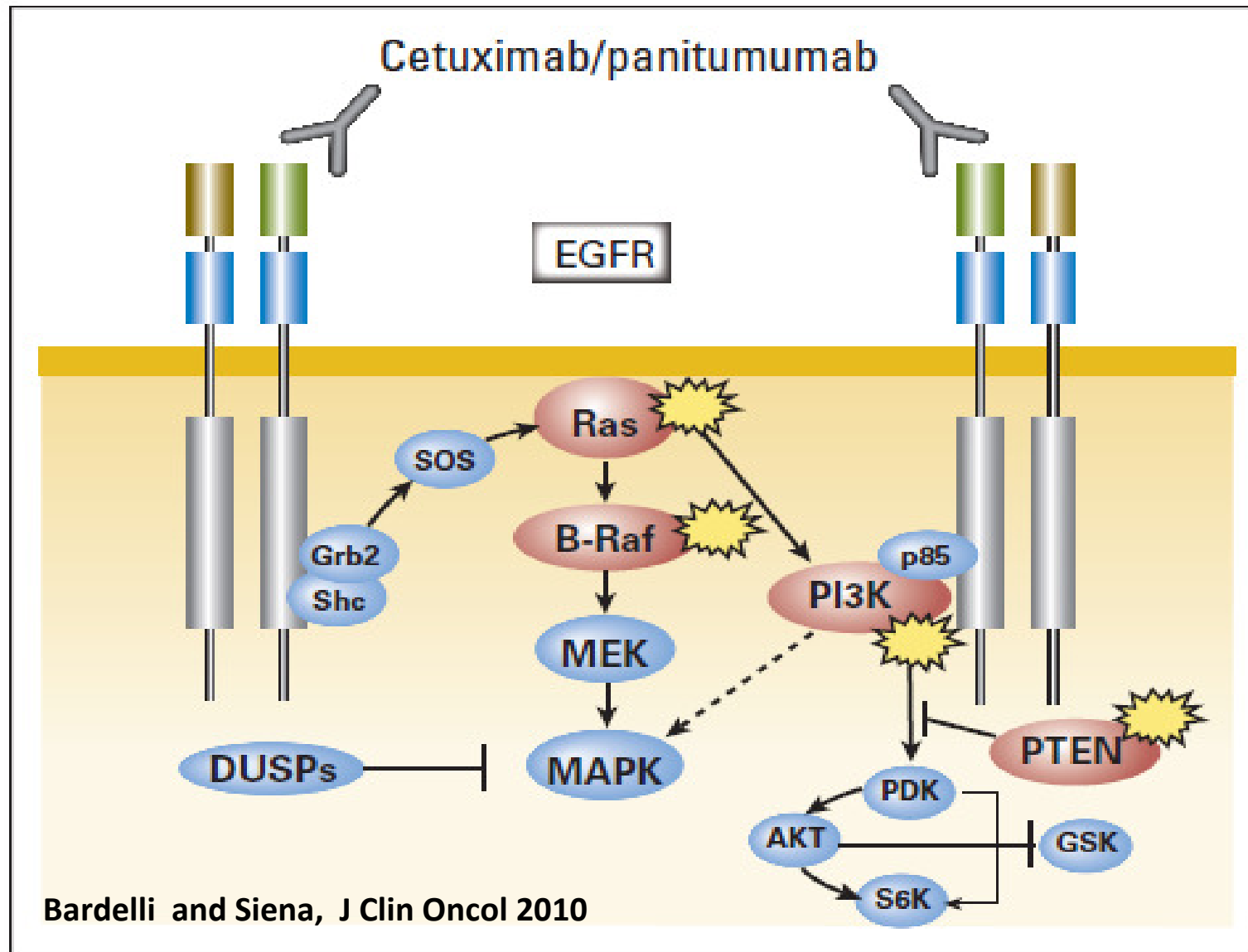
In **draft** guidance issued today (9 July) by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), the drug bevacizumab (Avastin, Roche Products) is not recommended for use in combination with a taxane for patients whose breast cancer has spread to other parts of the body.

Evidence submitted to NICE by the drug

Antiangiogenic Agents in Development

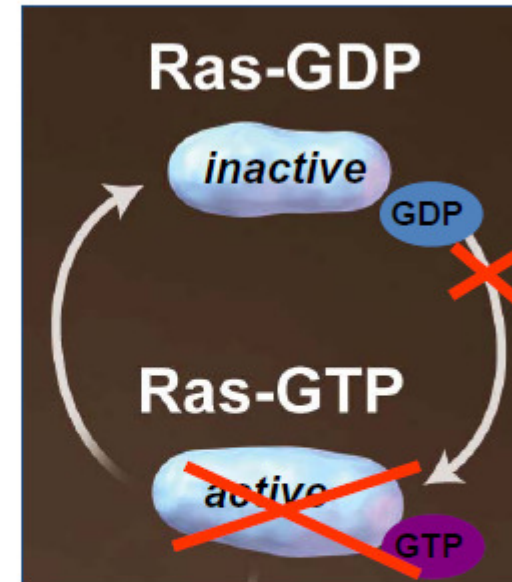
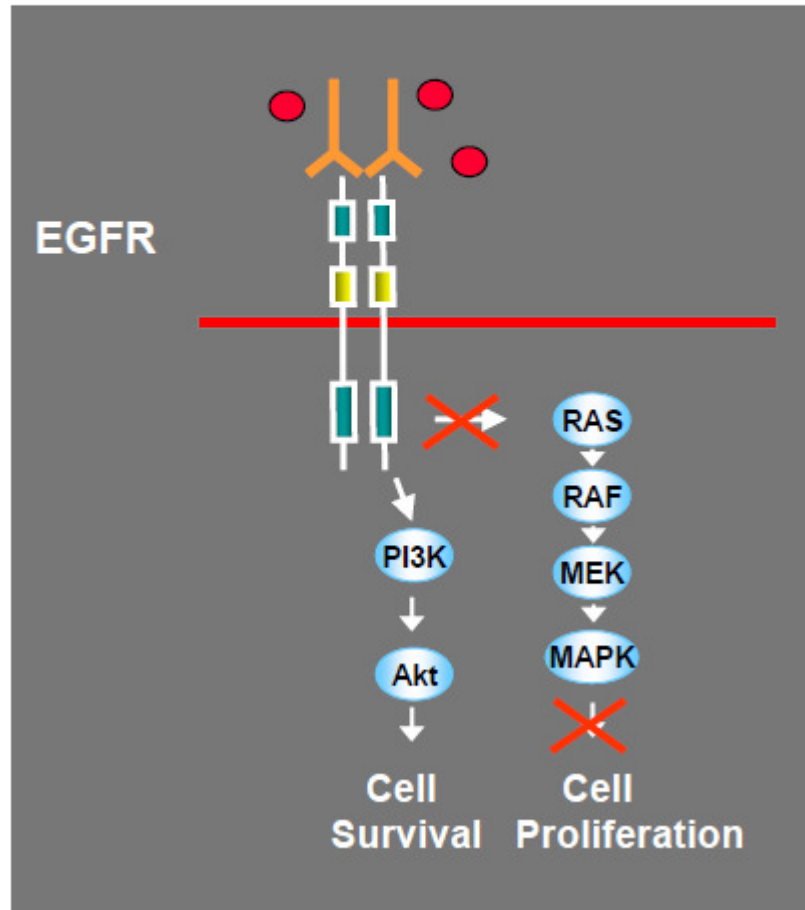
- Bevacizumab
- PTK787 vatalanib
- AMG 706
- SU11248 sunitinib Sutent.
- BAY43-9006 sorafenib Nexavar
- IMC-1121B
- CDP-791
- VEGF-trap
- 2C3
- AEE788
- ZD6474
- AZD2171
- AG013925
- CP-547-632
- GW78602
- AMG 386
- AMG 753
- Thalidomide
- SU101, SU6668, SU5416
- Squalamine
- ZD1839
- Angiozyme
- Endostatin
- Angiostatin
- BMS-275291
- Neovastat
- Vitaxin
- EMD121974

EGFR signaling pathways



Bardelli and Siena, J Clin Oncol 2010

K-Ras: wild-type

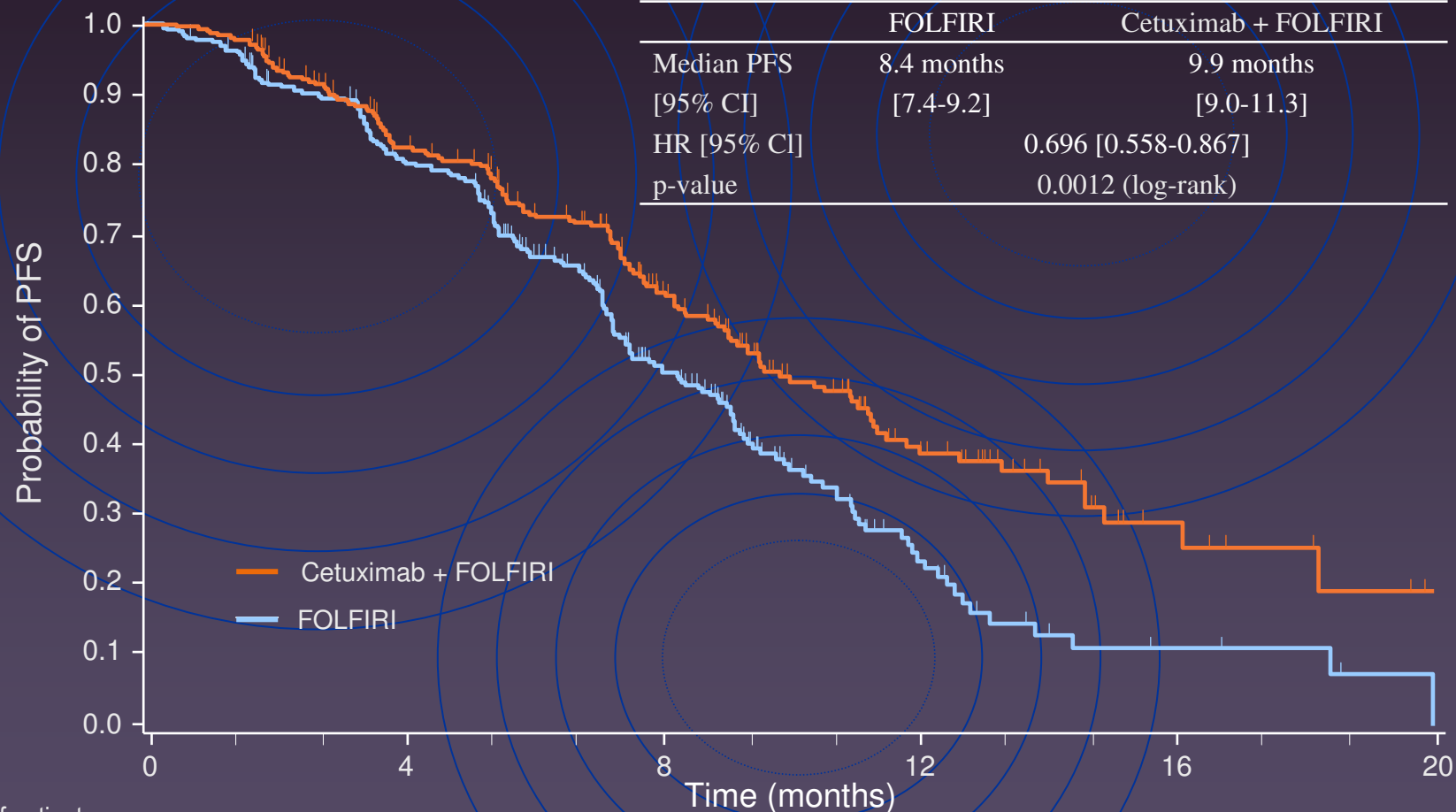


Anticorpi monoclonali anti-EGFR in I linea nel trattamento dei pazienti con CCRM e KRAS wild type

Studio	Regimi di trattamento randomizzati	Pazienti N.	RR KRAS wt
CRYSTAL ⁽¹⁾	FOLFIRI vs FOLFIRI + Cetuximab	1198	39.7 vs 57.3% p < 0.0001
OPUS ⁽²⁾	FOLFOX vs FOLFOX + Cetuximab	337	34 vs 57.3% p = 0.0027
COIN ⁽³⁾	FOLFOX vs FOLFOX + Cetuximab	1630	50 vs 59% p = 0.015
PRIME ⁽⁴⁾	FOLFOX vs FOLFOX + Panitumumab	640	48 vs 55% p = 0.068

(1) Van Cutsem et al. ECCO-ESMO 2009; (2.) Bokemeyer et al. ECCO-ESMO 2009; (3) Maughan et al. ECCO-ESMO 2009; (4) Douillard et al. ECCO-ESMO 2009

PFS in patients with *KRAS* wild-type tumors (CRYSTAL Study)

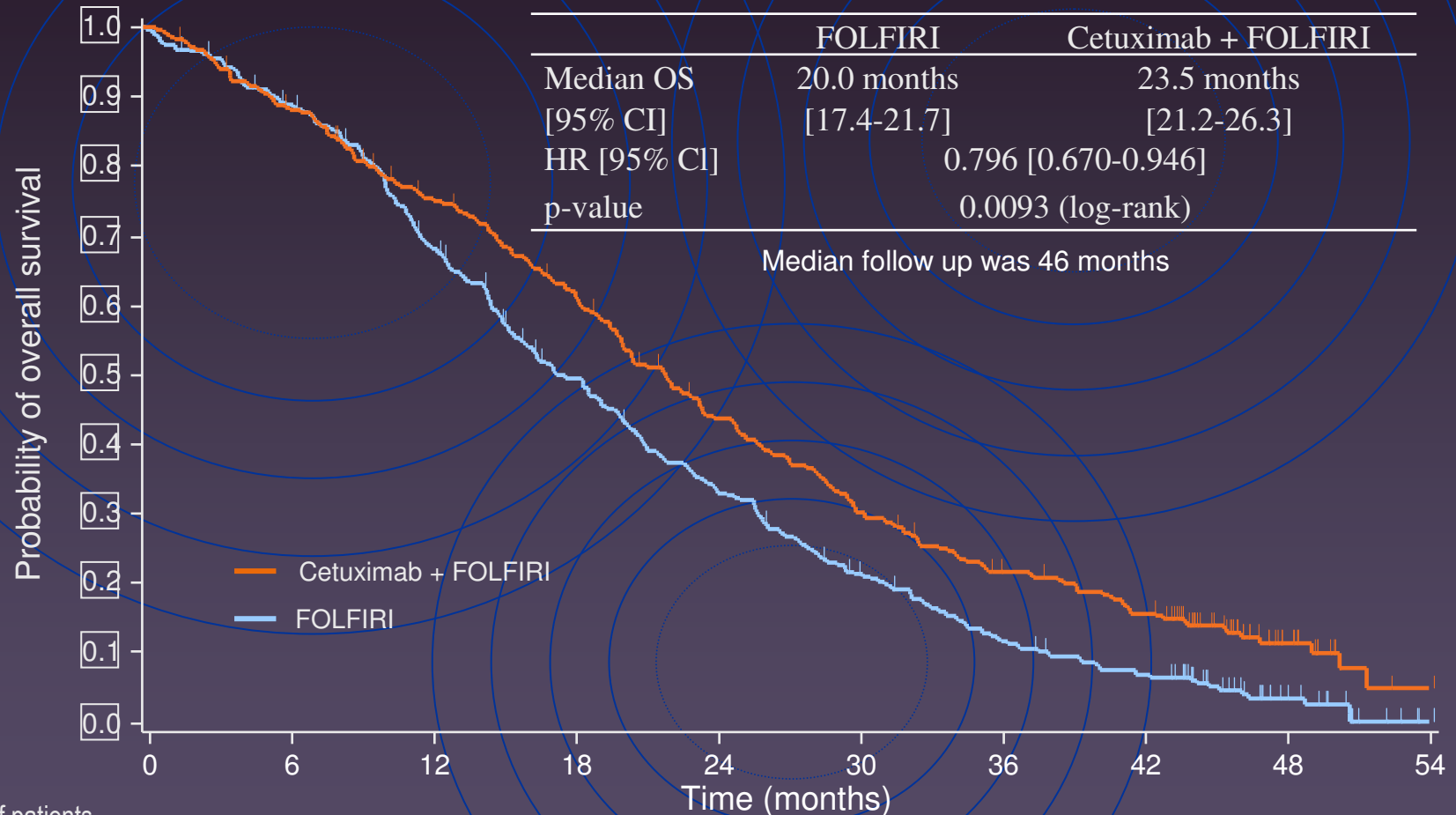


Number of patients	0	4	8	12	16	20
Cetuximab + FOLFIRI	316	227	128	40	8	1
FOLFIRI	350	237	111	22	4	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival

Van Cutsem et al, ECCO-ESMO 2009

OS in patients with *KRAS* wild-type tumors (CRYSTAL Study)



Number of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Cetuximab + FOLFIRI	316	281	237	198	144	108	82	65	21	4
FOLFIRI	350	311	246	179	132	92	64	48	18	2

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival

Van Cutsem et al, ECCO-ESMO 2009

Prima del trattamento



Dopo il trattamento



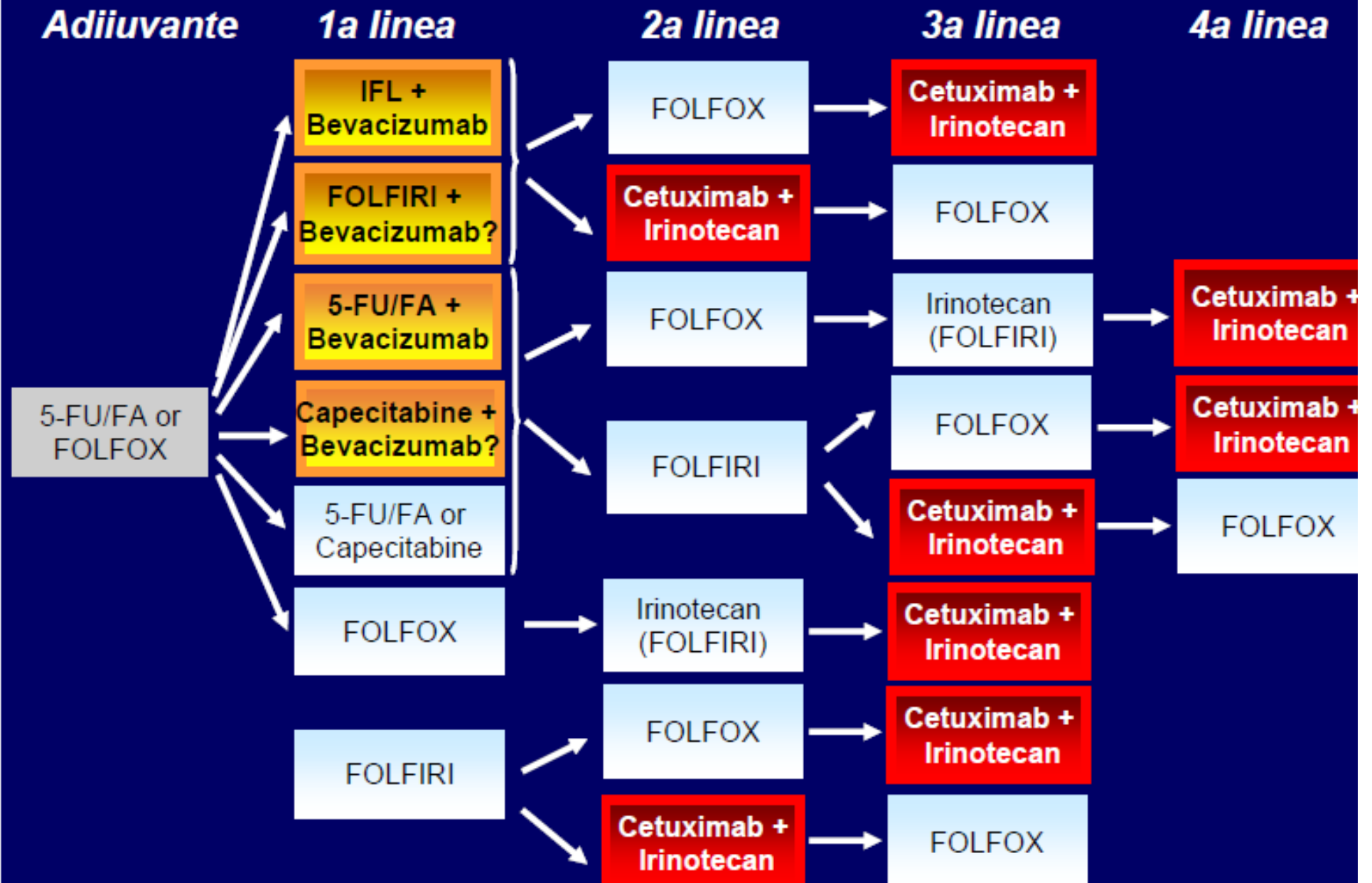
Dopo 4
cicli di
terapia
con
Cetuximab



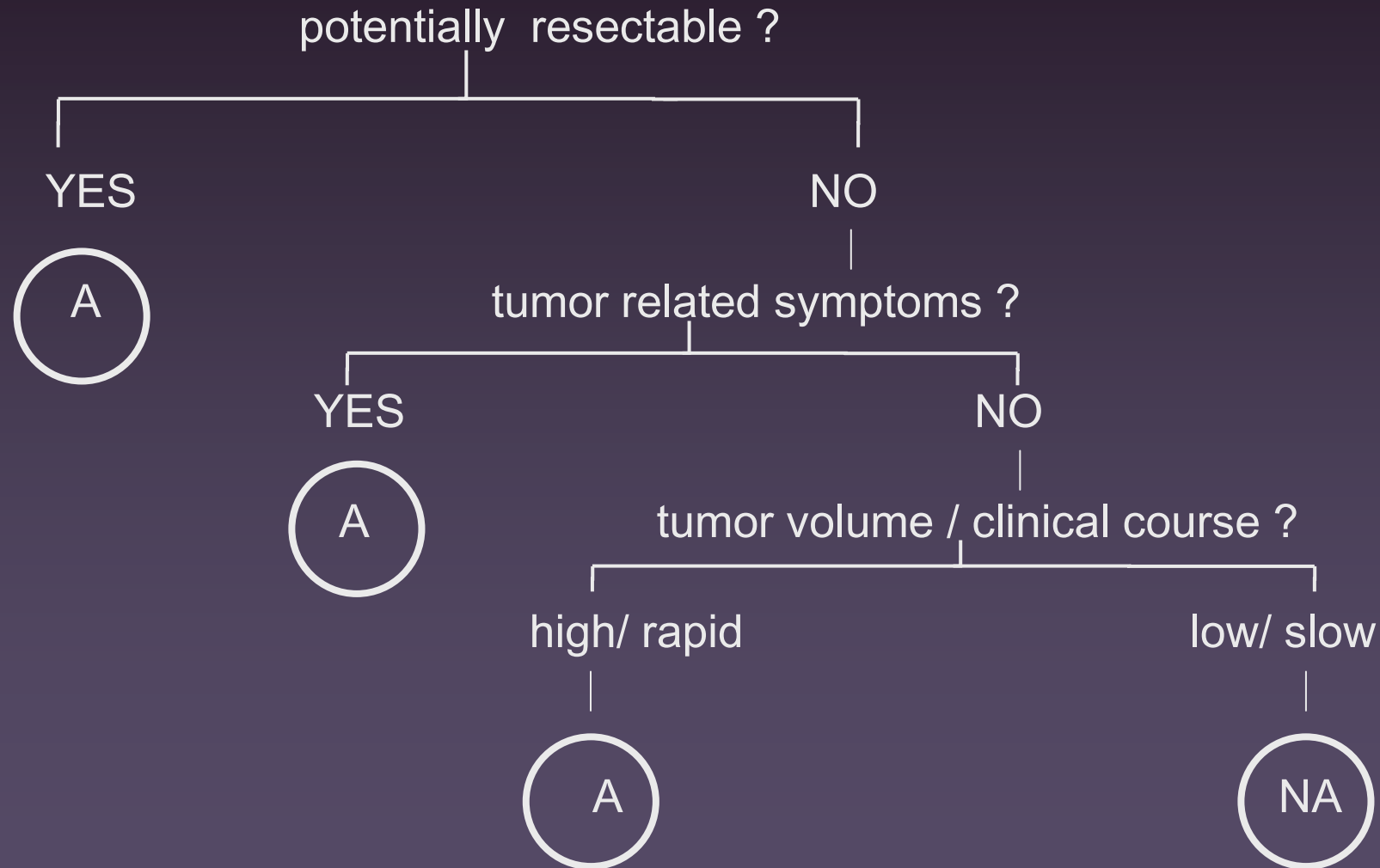
*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

Sulla base dei dati degli Studi CRYSTAL e CELIM il cetuximab viene raccomandato dal NICE (UK) in I linea in combinazione con chemioterapia per il trattamento dei pazienti con carcinoma del colon-retto KRAS wild-type e malattia inoperabile limitata al fegato

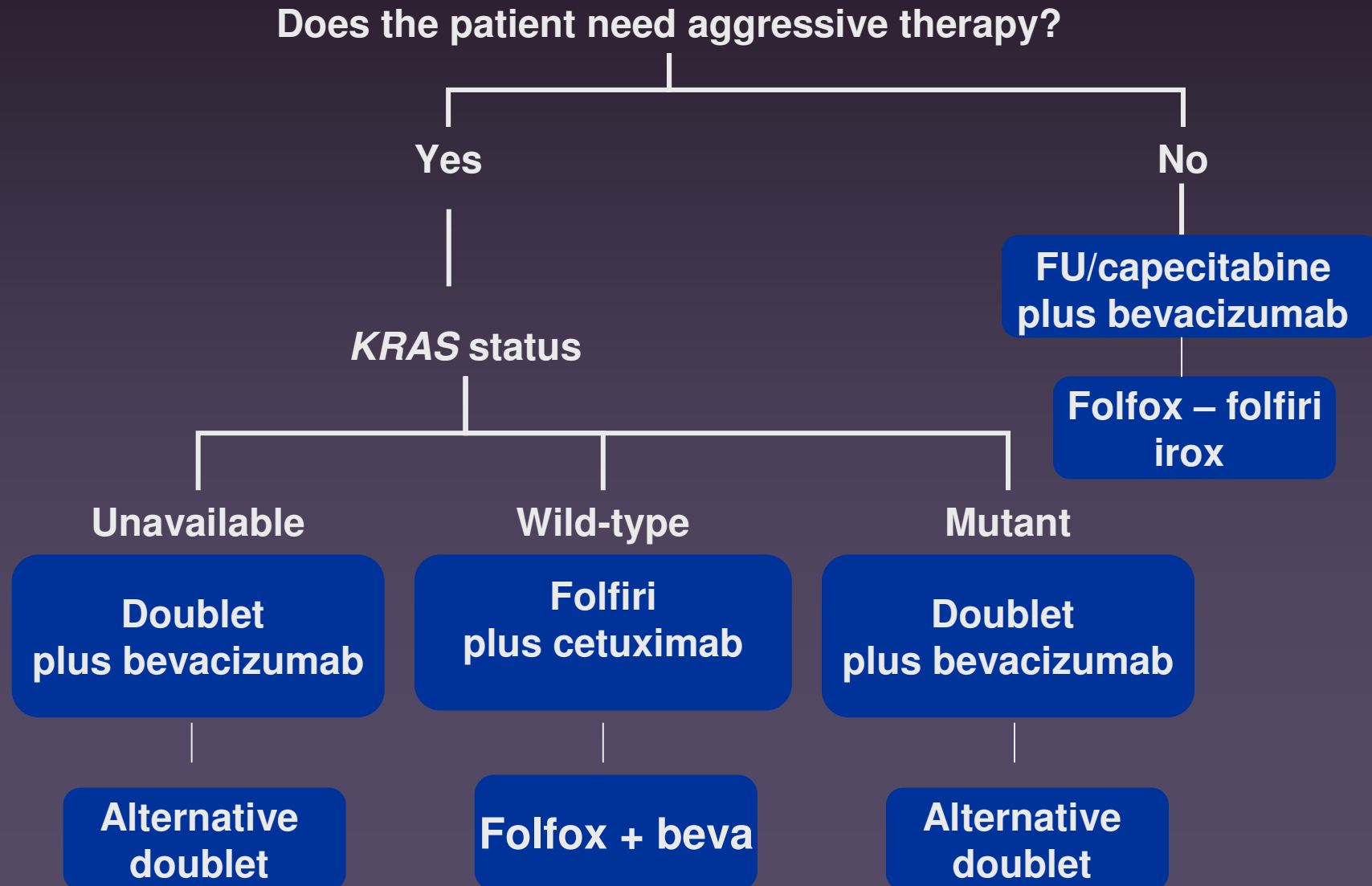
Aumento delle possibilità di cura (2005)



Choosing between an aggressive vs non aggressive first line approach



State of the art first-line strategy



Strategie di trattamento personalizzato nel CCRM

Presentazione clinica	Strategia → obiettivo	Regime
<ul style="list-style-type: none"> • Metastasi epatiche (± polmonari) • Potenzialmente resecabili 	<p>Il trattamento più attivo disponibile</p> <p>→ Massima regressione tumorale</p>	<p>KRAS wt</p> <p>CT doppietta + Cetuximab</p>
		<p>KRAS mt</p> <p>CT tripietta doppietta + bevacizumab</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Metastasi multiple • Rapida progressione • Sintomi tumore-correlati • (Rischio di) deterioramento del PS 	<p>Il trattamento più attivo applicabile</p> <p>→ Regressione tumorale, controllo di malattia</p>	<p><i>KRAS wt</i></p> <p>CT doppietta + Cetuximab</p>
		<p><i>KRAS mt</i></p> <p>doppietta + bevacizumab</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Metastasi multiple • No opzioni per resezione • No sintomi o rischio di rapido deterioramento • (Severe comorbidità) 	<p>Approccio sequenziale</p> <p>→ Stabilizzazione per lungo tempo, cronicizzazione</p>	<p>CT doppietta</p> <p>5FU o capecitabina ± bevacizumab</p>

Altri potenziali biomarkers nel CCRM

- BRAF
- PTEN
- PIK3CA
- p53
- VEGF
- COX-2
- PPARgamma
- Eregulina
- Epiregulina
- Amfiregulina

KRAS rappresenta il solo biomarker predittivo di efficacia degli anticorpi monoclonali anti-EGFR; ad oggi l'impiego di altri biomarkers rientra nella fase di studi esplorativi

BRAF status nel CCRM (Studio CRYSTAL)

	KRAS wt/BRAF wt (n=566)		KRAS wt/BRAF mt (n=59)	
	FOLFIRI (n= 289)	Cetuximab +FOLFIRI (n= 277)	FOLFIRI (n=33)	Cetuximab +FOLFIRI (n=26)
OS (mesi)	21.6	25.1	10.3	14.1
[95% CI]	[20.0–24.9]	[22.5–28.7]	[8.4–14.9]	[8.5–18.5]
HR [95% CI]	0.830 [0.687–1.004]		0.908 [0.507–1.624]	
p-value ^a	0.0549		0.7440	
PFS (mesi)	8.8	10.9	5.6	8.0
[95% CI]	[7.6–9.4]	[9.4–11.8]	[3.5–8.1]	[3.6–9.1]
HR [95% CI]	0.679 [0.533–0.864]		0.934 [0.425–2.056]	
p-value ^a	0.0016		0.8656	
RR r (%)	42.6	61.0	15.2	19.2
[95% CI]	[36.8–48.5]	[55.0–66.8]	[5.1–31.9]	[6.6–39.4]
p-value ^b	<0.0001		0.9136	

PTEN loss nel CCRM (serie di casi)

Autore	Trattamento	Linea di CT	PTEN loss/ N. Paz (%)	PTEN normal RR- Resp (%)	PTEN loss RR - Resp (%)
Frattini ⁽¹⁾	Cetuximab + CT	Pretrattati	11/27 (41%)	63	0
Loupakis ⁽²⁾	Cetuximab + CT	Pretrattati	T 36/85 (42%) M 22/55 (40%)	T 22% M 36%	T 11% M 5%
Molinari ⁽³⁾	Cetuximab, Cetuximab + CT Panitumumab	I linea/ Pretrattati	8/38 (21%)	20	0
Sartore- Bianchi ⁽⁴⁾	Cetuximab, Cetuximab + CT, Panitumumab	I linea/ Pretrattati	32/81 (40%)	35	3
Negri ⁽⁵⁾	Cetuximab + CT	Pretrattati	T 5/43 (12%) M 4/24 (17%)	T 55% M 70%	T 20% M 0
Laurent- Puig ⁽⁶⁾	Cetuximab, Cetuximab + CT	Pretrattati	31/162 (19%)	NR	NR (↓OS)

(1) Frattini et al, BJC 2007; (2) Loupakis et al. JCO 2009; (3) Molinari et al, BJC 2009; (4) Sartore-Bianchi et al, Cancer Res 2009; (5) Negri et al, BJC 2009; Laurent-Puig et al, JCO 2009

"...il futuro dietro la porta..."

- Terapie meno aggressive o meglio “accettate”
- Durata del trattamento adiuvante
- Terapie biologiche e Target therapy
- Tailored therapy: il “sarto”



Prima linea

Uomo di 67 anni

Gennaio 2007 aderisce alla campagna di screening (pilota su iniziativa della Lega Italiana Tumori in alcuni comuni della provincia di Parma): sangue occulto fecale positivo.

Riscontro alla colonscopia di neoplasia del colon ascendente. Localizzazioni epatiche alla TAC di stadiazione.

Discusso nell'ambito del gruppo multidisciplinare viene deciso per approccio in due tempi.

19/02/2007 emicolectomia destra per ADK G3 N+627 M1 per fegato alla diagnosi (3 lesioni VI e VII segmento alla IOUS)

20.05.2007 posizionamento port

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Quello 3. Nel pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Irinotecan?

Nel pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Irinotecan (FOLFIRI), in prima linea, PUO' essere utilizzato.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

La Qualità delle evidenze

per bevacizumab+ FOLFIRI è stata giudicata dal panel BASSA. Il panel ha evidenziato che il comparator utilizzato nello studio disponibile (Hurwitz JCO 2004) per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine e irinotecan, schema IFL, non corrisponde allo schema chemioterapico a base di irinotecan attualmente considerato standard (FOLFIRI). Pertanto il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio della qualità dello studio di due punti per motivi di trasferibilità.

Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e irinotecan mostra un miglioramento sia della Overall Survival (4,7 mesi) che della PFS (4,4 mesi) clinicamente rilevanti anche se ottenuti con l'utilizzo di un comparator non considerato lo standard attuale. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come positiva debole (votazione – vedi a fianco)

Bevacizumab + fluoropirimidine+ Irinotecan
bilancio B/R



Bevacizumab + fluoropirimidine+ Irinotecan
Forza della raccomandazione



Prima linea (2)

29.05.2007 inizia Irinotecan, Acido Folinico e 5Fluorouracile + bevacizumab (omesso il bev al primo ciclo per recente port)

12.06.2007 inizia secondo ciclo con bev e aggiunta di atropina

0.25 mg per sindrome colinergica al primo ciclo

03.07.2007 incrementa atropina a 0.50 mg per sindrome colinergica non controllata dal dosaggio precedente

riduce l'infusione del bev a 30' per buon compenso pressorio ai cicli precedenti

“Le attività dell’Area Compounding in relazione a prescrizione, allestimento e somministrazione”

Allestimento centralizzato delle terapie infusionali presso il Laboratorio di Galenica Clinica – UMaCA - del Servizio di Farmacia e Governo Clinico del Farmaco dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma



- *Ambienti e attrezzature rispondenti alla normativa*
- *Procedure validate*
- *Personale formato*
- *Controlli ambientali, strumentali, su preparati campione*

“Le attività dell’Area Compounding in relazione a prescrizione, allestimento e somministrazione”

BEVACIZUMAB + FOLFIRI

Data prevista di terapia

16/06/2010

Ricerca

Elenco pazienti con terapia

	N. ind.	Cognome e nome paziente	Data nas.	Sesso	Sede/Terapia	U.O.	Med.	Farm.	Ora conf.	Ora conf.vas.
1 Visualizza	2329 Terapia	xz	20/06/1958	M	Malattia da CMV Cymevene MANTENIMENTO	MALINFETT E EPATOL DEGENZA -1211	XY	bolognas	10/06/2010 11:21:32	ganciclovir-16/06/2010 08:39:31
2 Visualizza	2099 Terapia	xz	02/04/1936	M	Altri disturbi retinici Avastin intravitreale 648	OCULISTICA CO-5614	XY	bolognas	11/06/2010 17:18:24	bevacizumab-15/06/2010 13:00:48
3 Visualizza	422 Terapia	xz	04/11/1968	M	Patol. autoimmuni con interess. oculare T3 (MTX 15mg amb MAI) OFF LABEL	OC.AMB MAI-5623	XY	bolognas	11/06/2010 16:37:36	metotrexato-16/06/2010 08:57:57
4 Visualizza	2375 Terapia	xz	10/02/1943	M	Colon BEVA +FOLFIRI semplificato	ONCOL MED DH-7612	XY	bolognas	16/06/2010 08:46:54	sodio cloruro 0,9% lavaggio-16/06/2010 09:46:12 sodio cloruro 0,9% lavaggio-16/06/2010 09:46:14 calcio levofolinato-16/06/2010 09:46:23 desametasone-16/06/2010 09:46:28 ondansetron-16/06/2010 09:46:30 bevacizumab-16/06/2010 09:46:32 irinotecan-16/06/2010 09:51:01 5-fluorouracile-16/06/2010 09:51:32 5-fluorouracile-16/06/2010 09:57:36

Banca dati schemi colon retto

The screenshot shows a software interface for managing chemotherapy regimens. On the left is a list of regimens, and on the right is a detailed view of a selected regimen. A red circle highlights the 'Off label' checkboxes for different organs: Pancreas, Stomaco, Retto, and Colon.

•Consultazione di fonti bibliografiche

•Analisi dell'indicazione terapeutica delle molecole inserite nello schema terapeutico (Legge 648/96, uso off-label dei farmaci)

“MACROCATEGORIE”

(segue valutazione dell'off-label per via o durata di somministrazione, per dose, per schedula, ecc)

SCHEMI CHEMOTERAPICI per Colon

5FU-AF (Machover) II versione
Durata 28 N. cicli 6 Sedefi Colon, Pancreas, Retto, Stomaco
Fonte Machover JCO 1986; 4: 685

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
metoclopramide	1	10	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1-2-3-4-5
calcio levofolinato	2	10	mg/m2	5'		-	Siringa	EV	1-2-3-4-5
5-fluorouracile	3	370	mg/m2	5'		-	Siringa	EV	1-2-3-4-5
sodio cloruro 0,9% lavaggio	4	50	ml	5'		-	Sacca	EV	1-2-3-4-5

5FU IN I.C.(+RT)
Durata 7 N. cicli 4 Sedefi Cavo orale, Colon, Retto, Stomaco

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
5-fluorouracile	1	1.400	mg/m2	per 7 gg	pompa	fis QB	Pompa	EV	1

Note 200 mg/m2 die PER LA DURATA DELLA RADIOTERAPIA

5FU-AF (Petrelli) III versione
Durata 56 N. cicli 4 Sedefi Colon, Pancreas, Retto, Stomaco
Fonte Petrelli N JCO 1989; 7: 1419

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
metoclopramide	1	20	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1-8-15-22-29-36-43
calcio levofolinato	2	250	mg/m2	5'		fis 50	Sacca	EV	1-8-15-22-29-36-43
5-fluorouracile	3	600	mg/m2	5'		-	Siringa	EV	1-8-15-22-29-36-43
sodio cloruro 0,9% lavaggio	4	50	ml	5'		-	Sacca	EV	1-8-15-22-29-36-43

bev + Degramont semplificato
Durata 14 N. cicli 12 Sedefi Colon, Retto

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
bevacizumab	1	5	mg/Kg	90'		fis 100	Sacca	EV	1
desametasone	2	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
ondansetron	2	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
calcio levofolinato	3	200	mg/m2	120'		fis 500	Sacca	EV	1
5-fluorouracile	4	400	mg/m2	5'		-	Siringa	EV	1
5-fluorouracile	5	2.400	mg/m2	48h		fis QB	Pompa	EV	1
eparina sodica	6	250	Uli	1'	toglie pompa	-	Siringa	EV	3

Note Bevacizumab in 60' e 30' dopo il primo ciclo se non reazioni. Controllo PA prima a metà e alla fine del Bevacizumab. STICK URINE PER PROTEINE OGNI 12h.

bev + FOLFOX 4 semplificato
Durata 14 N. cicli 12 Sedefi Colon, Retto

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
bevacizumab	1	5	mg/Kg	90'		fis 100	Sacca	EV	1
desametasone	2	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
ondansetron	2	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
oxaliplatin	3	85	mg/m2	120'	contemp. Ac. Fol. 2° via	gluc 5% 500	Sacca	EV	1
calcio levofolinato	3	200	mg/m2	120'		gluc 5% 500	Sacca	EV	1
glucosio 5% lavaggio	4	100	ml	15'		-	Sacca	EV	1
5-fluorouracile	5	400	mg/m2	5'		-	Siringa	EV	1
5-fluorouracile	6	2.400	mg/m2	48h		fis QB	Pompa	EV	1
eparina sodica	7	250	Uli	1'	toglie pompa	-	Siringa	EV	3

Note Bevacizumab in 60' e 30' dopo il primo ciclo se non reazioni. Controllo PA prima a metà e alla fine del Bevacizumab. STICK URINE PER PROTEINE OGNI 12h.

Validazione della prescrizione BEVACIZUMAB +FOLFIRI

U.O. richiedente: ONCOL MED DAY HOSPITAL-7612
Sede: Colon
Setting: Avanzato
Data: 14/10/2010
Note del giorno: Riinvio terapia da data: 27/09/2010 - a data: 14/10/10 dal operatore: pucci_f
Note della farmacia:

Terapia: BEVA +FOLFIRI semplificata
Linea: I linea
Giorno: 1
N. ciclo:

Stampe: Scheda di somm. | Foglio lavoro x tecnico | Etichette A4 | Etichette Termiche | Etichette DYMO

Ordine	N.B.*	Principio attivo	%	Dose	U.M.	Volume	Preparazione	Somm.	Durata	Note	F.F.
14/10/2010 1		desametasone	100	8 mg	2,00 ml	fis 50		EV	15'		Sacca Desametasone Mylan Generics UMACA - 7709
14/10/2010 1		ondansetron	100	8 mg	4,00 ml	fis 50		EV	15'		Sacca Ondansetron Mylan Generics UMACA - 7709
14/10/2010 2		irinotecan	64	230 mg	11,50 ml	fis 250		EV	60'		Sacca Irinotecan Dabur/Kabi UMACA - 7709
14/10/2010 3		calcio levofolinato	100	400 mg	40,00 ml				2 h		Sacca Calcio Levofolinato Teva 100mg UMACA - 7709
14/10/2010 4		5-fluorouracile	69	550 mg							Siringa Fluorouracile Teva UMACA - 7709
14/10/2010 5		sodio cloruro 0,9% lavaggio	100	50 ml	ml						Sacca sodio cloruro 0,9% lavaggio UMACA - 7709
14/10/2010 6		bevacizumab	100	425 mg	17,00 ml	fis qb 100ml		EV	90'		Sacca Avastin UMACA - 7709
14/10/2010 7		sodio cloruro 0,9% lavaggio	100	100 ml	ml	-			10'		Sacca sodio cloruro 0,9% lavaggio UMACA - 7709
14/10/2010 8		5-fluorouracile	63	3.000 mg	60,00 ml	fis QB		EV	46h		infusor 46h (115ml) Fluorouracile Sacca Baxter UMACA - 7709

Terapia somministrata/interrotta

**ALLESTIMENTO
DI TUTTI I
FARMACI
COMPRESI
NELLO SCHEMA**

Selezione della Specialità
Medicinale in relazione alla
disponibilità,
concentrazione,
via di somministrazione



Banca dati del compounding

FARMACI							
Cod.	Farmaco-Tipo-Concentraz.-P.A.	Ricostituzione	Diluizione	Stabilità	Note	Stravaso	Note etic.
RICERCA:	<input type="text" value="irinotecan d"/> <input type="text" value="n°etic"/> <input type="text" value="irinotecan"/>			dopo dil. <input type="text"/>			
NUOVO	<input type="text"/> <input type="text" value="n°etic"/> <input type="text"/>			dopo dil. <input type="text"/>			
384	<input type="text" value="Irinotecan Dabur/Kabi"/> ONC <input type="text" value="20"/> n°etic <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="irinotecan"/>		<input type="text" value="soluzione concentrata. 40mg/2ml e 100mg/5ml"/>	<input type="text" value="dil. stabile 24h a T amb. o 48h a 2°-8° C (ST)"/> dopo dil. <input type="text" value="2880"/> min.	<input type="text" value="som. >30' m <90'"/>	<input type="text" value="Procedura standard 'A'"/>	<input type="text" value="48h a 2°-8°C"/>

Modalità operativa e stabilità in relazione a:

- Specialità Medicinale
- Concentrazione
- Forma farmaceutica
- Via di somministrazione

Validazione della prescrizione

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma Laboratorio Antiblastici-zanardi - Microsoft Internet Explorer

Indirizzo: https://umaca/parma/uo/labAnt/pwd_in.php?codUO=9999

Impossibile stabilire una connessione con il server dei ricoveri.
Impossibile stabilire una connessione con il server delle esenzioni.

ANAMNESI

Riassunto	Riass.Terapie	Libera	Terapie	Esa.lab.	P.S.	Ricoveri	Radio	Collegamenti	
Statura: 170 cm		Peso: 60 Kg		Superficie: 1.68 m ²		Med.: pucci_f			
Data: 17/12/2009		Giorno: 1		N. ciclo: 4		U.O.: 7612			
Ora inizio somm.: 09:09		Ora fine somm.: 14:52		Tempo: 344 min					
Princ. att.	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Tecnico Prep.	Ora Prep.	Via di somm.	% dose	Inferm. somm.	Inizio somm.
1 desametasone	8 mg	15'	fis 50	trollis	EV	100	O158	09:10	
1 ondansetron	8 mg	15'	fis 50	trollis	EV	100	O158	09:09	
2 irinotecan	300 mg	60'	fis 250	trollis	EV	99	O209	09:29	
3 calcio levofolinato	336 mg	2 h	fis 500	paganir	EV	100	O156	10:42	
4 5-fluorouracile	672 mg	5'	-	trollis	Bolo	100	O158	13:35	
5 sodio cloruro 0,9% lavaggio	50 ml	5'	-	trollis	EV	100	O158	13:27	
6 bevacizumab	300 mg	90'	fis qb 100ml	trollis	EV	100	O158	13:40	
7 sodio cloruro 0,9% lavaggio	100 ml	10'	-	trollis	EV	100	O216	14:31	
8 5-fluorouracile	4.030 mg	46h	fis QB	trollis	EV	100	O209	14:52	
Statura: 170 cm		Peso: 60 Kg		Superficie: 1.68 m ²		Med.: pucci_f			
Data: 19/12/2009		Giorno: 3		N. ciclo: 4		U.O.: 7612			
Ora inizio somm.: 10:58		Ora fine somm.: 10:58		Tempo: 0 min					
9 eparina sodica									

Anamnesi
farmacologica
del paziente

- Peso e altezza
- Giorni e ciclo di trattamento
- **Inserimento o eliminazione di farmaci** prescritti rispetto allo schema di riferimento o alle precedenti prescrizioni
- **Variatione della dose** rispetto allo schema terapeutico di riferimento o alle precedenti prescrizioni nel caso di cicli di trattamento successivi.
- Tempi di somministrazione

Data **13/10/2010** Giorno **1** N. ciclo **8**

note del giorno **Cancellazione in data 07/09/2010 oxaliplatino(85.00 mg/m2 EV in gluc 5% 500) da parte di leonardi in tutta la terapia dal giorno di terapia 08/09/2010 Riinvio terapia da data:06/10/2010-a data:13/10/10 dal operatore:leonardi**

note della farmacia Conferma

Ordine	N.R.*	Principio attivo	%	Dose	U.M.	Volume	Preparazione	Somm.	Durata	Note	F.F.-D.M./Farmaco
13/10/2010 1		desametasone	100	8 mg		2,00 ml	fis 50	EV	15'		Sacca Desametasone UMACA - 7709
13/10/2010 1		ondansetron	100	8 mg		4,00 ml	fis 50	EV	15'		Sacca Ondansetrone Mylan Generics UMACA - 7709
13/10/2010 2		calcio levofolinato	81	300 mg		30,00 ml	gluc 5% 500	EV	120'		Sacca Calcio Levofolinato Teva 100mg UMACA - 7709
13/10/2010 3		glucosio 5% lavaggio	100	100 ml		ml	-	EV	15'		Sacca glucosio 5% lavaggio UMACA - 7709
13/10/2010 4		5-fluorouracile	74	550 mg		11,00 ml	-	EV	5'		Siringa Fluorouracile Sacca Baxter UMACA - 7709
13/10/2010 5		5-fluorouracile	79	3.500 mg		70,00 ml	fis QB	EV	46h		infusor 46h (115ml) Fluorouracile Sacca Baxter UMACA - 7709

Terapia somministrata/interrotta

Stampa:

* Legenda:

farmaco sperimentale

farmaco fuori protocollo

1° PRELIEVO DEL 05/10/2010 PER IL LABORATORIO DI : UMACA - 7709

Farmaco	Quantità scaricata U.M.	Quantità scaricata U.M.
ONC		
Avastin 100 mg flac - lotto: H0101B02 s.31/10/2011	2 fl	200,0 mg
Avastin 400 mg flac - lotto: H0108B01 s.29/02/2012	1 fl	400,0 mg
Cisplatino Ebewe 100mg/100ml - lotto: 95240904 s.30/04/2012	2 flac	200,0 mg
Endoxan 1g fl - lotto: 9L669B12 s.31/12/2012	1 flac	1.000,0 mg
Erbitux 100mg/20ml flac - lotto: 113106 s.31/05/2012	4 flac	400,0 mg
Etoposide 100 Teva fl - lotto: 09J02PA s.31/10/2012	1 flac	100,0 mg
FLudarabina Teva 50mg/2ml fl - lotto: 10D065D s.30/04/2013	1 flac	50,0 mg
Gemzar 1 g fl - lotto: A661701C s.31/07/2012	3 fl	3.000,0 mg
Holoxan 1 g fl - lotto: 0C332F s.31/03/2012	5 fl	5.000,0 mg

FOGLIO DI LAVORO PERSONALE TECNICO del 16/06/2010

Cognome e nome **R** Data nascita **10/02/1943** **ONCOL MED DH-7612**

Sede **Colon** Terapia **BEVA +FOLFIRI semplificato**

Giorno **1** N. ciclo **1**

Principio attivo **ondansetron** **ANC**

Farmaco **Ondansetrone Mylan Generics** *00000139625*

Diluizione **8 mg in 4 ml o 4 mg in 2 ml- già diluito. Diluire con fis. oppure gluc.5%**

Note **Può essere miscelato con desametasone in fis 100ml**

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluyente	Forma farmaceutica	Presidio
8 mg	4,00 ml	fis 50	Sacca	UMACA - 7709

https://umaca/parma/uo/labAnt/stampa_eti...
 File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?
 Indietro Cerca Preferiti
 Indirizzo https://umaca/parma/uo/labAnt/stampa_eti...
 Ord. somm.: 3 06/10/10-Prep. del _____ h _____
Stabile 24h a T amb.
 00000172804
ONCOL MED D7612-
ANC - Desametasone
 12 mg (3,00 ml) in fis 50 per 15' EV
 Orario/note:
 Ord. somm.: 8 06/10/10-Prep. del _____ h _____
Stabile 24h a T amb.

BEVA +FOLFIRI semplificato

Durata 14 N. cicli 12 Sede/i Colon, Retto

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
desametasone	1	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
ondansetron	1	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
irinotecan	2	180	mg/m2	60'		fis 250	Sacca	EV	1
calcio levofolinato	3	200	mg/m2	2 h		fis 500	Sacca	EV	1
5-fluorouracile	4	400	mg/m2	5'		-	Siringa	Bolo	1
sodio cloruro 0,9% lavaggio	5	50	ml	5'		-	Sacca	EV	1
bevacizumab	6	5	mg/Kg	90'		fis qb 100ml	Sacca	EV	1
sodio cloruro 0,9% lavaggio	7	100	ml	10'		-	Sacca	EV	1
5-fluorouracile	8	2.400	mg/m2	46h		fis QB	Pompa	EV	1
eparina sodica	9	250	Ui	1'	toglie pompa	-	Siringa	EV	3

Note Atropina 1/4 fl da consegnare al paziente. Bevacizumab in 60' e 30' dopo il primo ciclo se non reazioni. Controllo PA prima a metà e alla fine del Bevacizumab. STICK URINE PER PROTEINE

Irinotecan - Posologia (RCP)

(...) In terapia di combi
5FU/FA ogni 2 settimane

La dose raccomandata di irinotecan cloridrato è 180 mg/m² somministrata ogni 2 settimane come infusione endovenosa della durata di 30 - 90 minuti, seguita da infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Bevacizumab - Posologia e modo di somministrazione (RCP)

(...) Carcinoma metastatico del colon retto

La dose raccomandata di bevacizumab è di 5 mg/kg 1 volta ogni 2 settimane (...)

Irinotecan

- Irinotecan è un derivato semisintetico della **camptotecina**.
- Agisce come inibitore specifico della DNA **topoisomerasi I**.
- È metabolizzato dalla carbossilesterasi nella maggior parte dei tessuti in SN-38, risultato più attivo dell'irinotecan. L'inibizione della DNA topoisomerasi I da parte dell'irinotecan o del SN-38 induce lesioni alla catena singola del DNA che bloccano la forcella di **replicazione del DNA** e sono responsabili della citotossicità.
- Questa attività citotossica è stata riconosciuta tempo- dipendente e specifica per la fase S.
- Marcata inibizione dell'acetilcolinesterasi

Indicazioni autorizzate

Carcinoma **colon-retto avanzato in combinazione con 5FU/FA in I linea**

In monochemioterapia in pazienti già trattati con regime convenzionale contenente 5FU senza beneficio

Legge 648/96 **Trattamento di seconda linea dei carcinomi avanzati** del tratto gastroenterico (**colon**, retto, esofago, stomaco e pancreas).

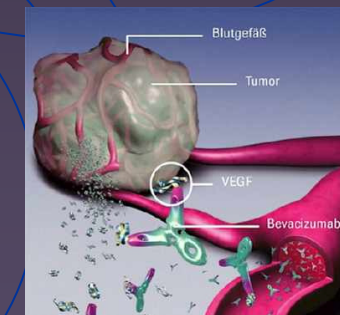
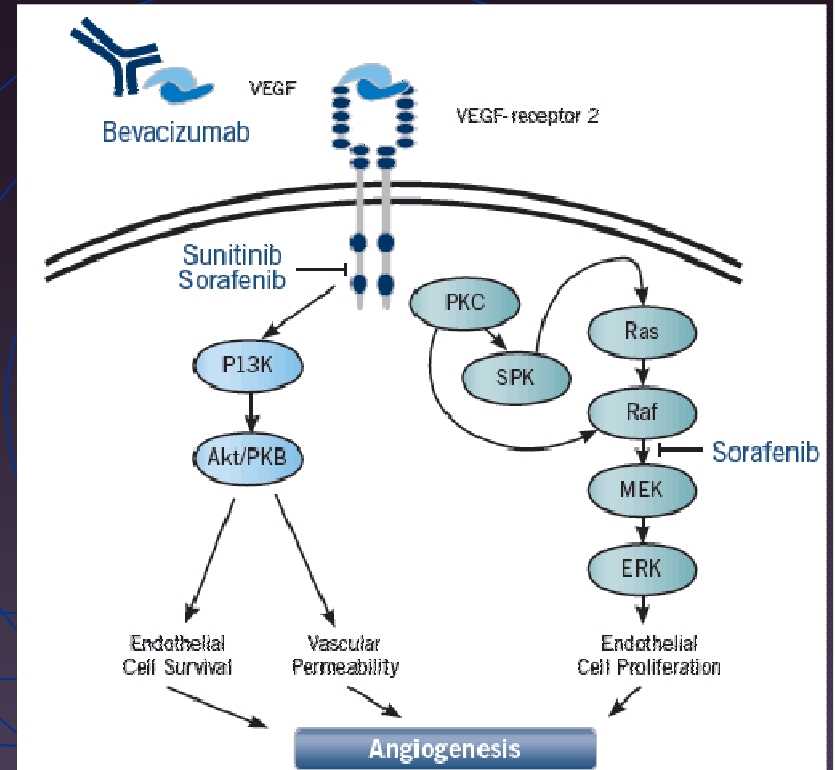
Tossicità: sindrome colinergica (tossicità GI), tossicità ematologica

Bevacizumab

target-therapy

anticorpo monoclonale anti-VEGF
umanizzato

- lega VEGF (*vascular endothelial growth factor*) con alta affinità e blocca l'attivazione del recettore ⇒ inibisce l'angiogenesi tumorale
- i livelli di espressione basale di VEGF non sono predittivi di risposta
- il beneficio di sopravvivenza è indipendente dalla mutazione *Kras*



Tossicità: ipertensione, eventi trombo- embolici arteriosi, eventi emorragici, proteinuria, episodi di sanguinamento, ritardo di cicatrizzazione, perforazione del colon

BEVACIZUMAB – indicazioni terapeutiche

Indicazioni autorizzate

Nel carcinoma metastatico del colon-retto In combinazione con CT a base di fluoropirimidine

 Regione Emilia-Romagna

Raccomandazioni d'uso

Tumore del colon-retto metastatico

Parte A: Bevacizumab

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 3
2010



Approfondimento delle evidenze
disponibili

Raccomandazioni GReFO (2010)

Allestimento 5-Fluorouracile

Principio attivo
Farmaco
Diluizione
Note

5-fluorouracile

Fluorouracile Teva

soluzione concentrata 1g/20ml o 250mg/5ml pari a 50mg/ml. Diluire q.b.con fis o glu5% diluito 48h a T amb.(S.T.) Infusor 7gg: dich. Baxter CADD 7gg dich.Smiths N.B. CADD e Infusor sono oscurati

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica
800 mg	16,00 ml	-	Siringa

8 terapia del 02/02/2010



5-fluorouracile

Fluorouracile Teva

soluzione concentrata 1g/20ml o 250mg/5ml pari a 50mg/ml. Diluire q.b.con fis o glu5% diluito 48h a T amb.(S.T.) Infusor 7gg: dich. Baxter CADD 7gg dich.Smiths N.B. CADD e Infusor sono oscurati

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
1.200 mg	24,00 ml	fis QB	Pompa	UMACA - 7709

958 terapia del 02/02/2010

Principio attivo

5-fluorouracile

Fluorouracile Sacca Baxter

soluzione concentrata 5g/100ml pari a 50mg/ml. Diluire q.b.con fis. diluito in fis. 72h + 24h a T amb.(Dich. Baxter) Infusor 7gg: dich. Baxter CADD 7gg dich.Smiths N.B. CADD e Infusor sono oscurati. Non mescolare con Fluorouracile Teva.

Range 50-2,7mg/ml

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
3.700 mg	74,00 ml	fis QB	infusor 46h (115ml)	UMACA - 7709



Folfusor® 46h:

flusso erogato 2,5ml/h per un totale di 115ml di farmaco in soluzione di Sodio Cloruro 0,9%.

(Schema FOLFOX 4 semplificato)

Diluizione: in fisiologica o glucosata

Stabilità:

24h a T ambiente in siringa farmaco non diluito

7 giorni a temperatura ambiente in Folfusor®

Fotosensibile

NON SEGNALATE INCOMPATIBILITA' CON SACCHE E SISTEMI D'INFUSIONE

Allestimento Irinotecan

00000139637 00000139637

ONCOL MED DH-7612- UMACA - ;

ONC - Irinotecan Dabur/Kabi

360 mg (18,00 ml) in fis 250 per 60' EV

Orario/note:

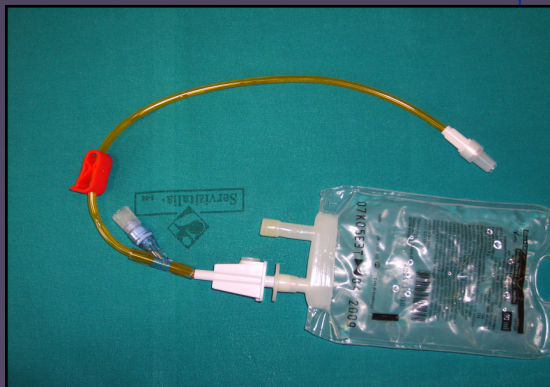
Ord. somm: 2 16/06/10-Prep. del: _____ h _____

48h a 2°-8°C

13



**Irinotecan Dabur/Kabi 100mg/5ml
Irinotecan Dabur/Kabi 40mg/ml
SOLUZIONE CONCENTRATA PER
INFUSIONE**



Istruzioni per l'uso e la manipolazione (S.T.)

(...)

In una sacca o flacone per infusione da 250 ml contenente solamente soluzione di cloruro di sodio 0,9% oppure soluzione di glucosio al 5%.

Periodo di validita' (S.T.)

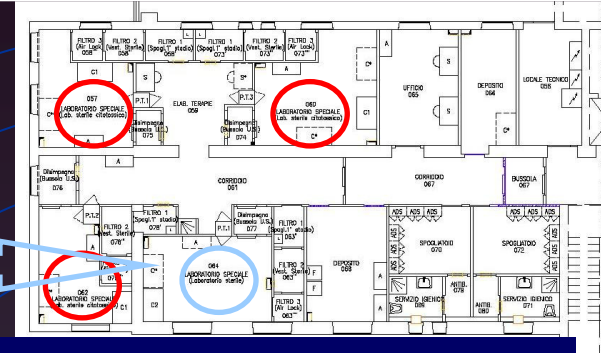
(...)

La **stabilità chimico-fisica** è stata dimostrata in **glucosio 5% e NaCl 0,9% per 48 ore a 2-8 °C**. Da un **punto di vista microbiologico**, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Qualora non impiegato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e **normalmente non superano le 24 ore a 2 - 8°C**, a meno che la diluizione avvenga in **condizioni di asepsi controllate**

**NON SEGNALATE INCOMPATIBILITA' CON
SACCHE E SET D'INFUSIONE**

Allestimento bevacizumab

Nel laboratorio anticorpi monoclonali
(farmaci sterili NON citotossici)



Stabilità:

- chimico-fisica (da S.T.) → 48 h a T=2-30°C in FIS, conc finale= 1.4-16.5 mg/ml (non utilizzare mai glucosata: aumenta la degradazione)
- microbiologica (da S.T.) → 24 h a T=2-8°C
- non sono state evidenziate incompatibilità (da S.T.) con sacche e set di infusione in PVC o poliolefine
- stabilità del flacone dopo perforazione → 24 h a T=2-8°C (stabilità assegnata)

Principio attivo

bevacizumab

Farmaco

Avastin

Diluizione

100 mg in 4 ml - 400 mg in 16 ml (conc=25mg/ml). Diluire in fis100 ml. MAI GLUCOSIO. Liquido che può essere da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a marrone chiaro.

Note

NB controllare VOL finale in modo che la conc sia sempre 1.4-16.5 mg/ml

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluyente	Forma farmaceutica	Presidio
420 mg	16,80 ml	fis qb 100ml	Sacca	UMACA - 7709

ONC



Schema Bevacizumab-Folfiri

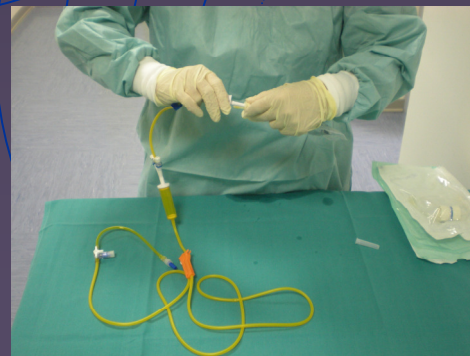
Presca in consegna del paziente (Sezione Letti per tempistica)

Verifica dei dati anagrafici e ritiro del tesserino sanitario

Presca in consegna della terapia

Uso dei D.P.I. e D.M. a circuito chiuso per la somministrazione

TS		REPUBBLICA ITALIANA		TESSERA SANITARIA		Data di scadenza 27/07/2010	
Codice Fiscale							
Cognome							
Nome						Sesso M	
Luogo di nascita	GENOVA					Data sanitari regionali	
Provincia	GE						
Data di nascita							



Il pz viene fatto accomodare in degenza breve:

-Preparazione del pz per la somministrazione

-Informazione al pz sulle procedure

-Medicazione cvc



Scarico farmaci a palmare come strumento per la registrazione corretta sequenza dei farmaci (codice dell'infermiere che somministra, codice del paziente, codice del farmaco).

Princ. att.		Dose da somm.	Durata	Preparazione	Tecnico Prep.	Ora Prep.	Via di somm.	% dose	Inferm. somm.	Inizio somm.
1	desametasone	8 mg	15'	fis 50	trollis		EV	100	O158	09:10
1	ondansetron	8 mg	15'	fis 50	trollis		EV	100	O158	09:09
2	irinotecan	300 mg	60'	fis 250	trollis		EV	99	O209	09:29
3	calcio levofolinato	336 mg	2 h	fis 500	paganir		EV	100	O156	10:42
4	5-fluorouracile	672 mg	5'	-	trollis		Bolo	100	O158	13:35
5	sodio cloruro 0,9% lavaggio	50 ml	5'	-	trollis		EV	100	O158	13:37
6	bevacizumab	300 mg	90'	fis qb 100ml	trollis		EV	100	O158	13:40
7	sodio cloruro 0,9% lavaggio	100 ml	10'	-	trollis		EV	100	O216	14:31
8	5-fluorouracile	4.030 mg	46h	fis QB	trollis		EV	100	O209	14:52

Statura: 170 cm Peso: 60 Kg Superficie: 1.68 m²



Informativa e verifica della comprensione da parte del paziente sugli effetti collaterali da irinotecan

- ***crampi addominali***
- ***sudorazione***
- ***formicolio all'estremità***

Esecuzione del Dipstick su urine

Rilevazione pressione arteriosa per somministrazione del bevacizumab (all'inizio, a meta' infusione, al termine)

Inserimento parametri vitali a palmare come strumento per la registrazione dati (codice dell' infermiere che rileva, codice del paziente)

PARAMETRI VITALI di [redacted]															
Data	Temp.	Peso	P.A. min	P.A. max	F.C.	F.R.	SAT 02	Prelev	Stick	Dipstic	Diuresi	CT inizio	CT Fine	Note	
16/06/2010 12:13	0.00	0	0	0	0	0	0		0	neg	0.00	16/06/2010 12:13	16/06/2010 12:13		Conferma
16/06/2010 14:31	0.00	0	70	110	57						0.00	00/00/0000 00:00	00/00/0000 00:00		Conferma
16/06/2010 15:12	0.00	0	75	122	62	0	0		0		0.00	16/06/2010 15:12	16/06/2010 15:12		Conferma
16/06/2010 15:57	0.00	0	68	112	0	0	0		0		0.00	16/06/2010 15:57	16/06/2010 15:57		Conferma
30/06/2010 14:15	0.00	0	66	110	57	0	0		0		0.00	30/06/2010 14:15	30/06/2010 14:15		Conferma
30/06/2010 15:00	0.00	0	65	110	62	0	0		0		0.00	30/06/2010 15:00	30/06/2010 15:00		Conferma
30/06/2010 15:49	0.00	0	63	113	61	0	0		0		0.00	30/06/2010 15:49	30/06/2010 15:49		Conferma
15/07/2010 13:30	0.00	0	69	124	0	0	0		0		0.00	15/07/2010 13:30	15/07/2010 13:30		Conferma
15/07/2010 14:01	0.00	0	63	125	0	0	0		0		0.00	15/07/2010 14:01	15/07/2010 14:01		Conferma
29/07/2010 13:18	0.00	0	81	124	64	0	0		0		0.00	29/07/2010 13:18	29/07/2010 13:18		Conferma
12/08/2010 10:20	0.00	0	68	136	61	0	0		0		0.00	12/08/2010 13:17	12/08/2010 13:17		Conferma
12/08/2010 13:15	0.00	0	75	132	63	0	0		0		0.00	12/08/2010 10:20	12/08/2010 10:20		Conferma
26/08/2010 12:48	0.00	0	0	0	0	0	0		0	neg	0.00	26/08/2010 12:48	26/08/2010 12:48		Conferma
26/08/2010 13:23	0.00	0	81	141	64	0	0		0		0.00	26/08/2010 13:23	26/08/2010 13:23		Conferma
09/09/2010 13:33	0.00	0	88	151	0	0	0		0		0.00	09/09/2010 13:33	09/09/2010 13:33		Conferma
09/09/2010 14:12	0.00	0	81	131	0	0	0		0		0.00	09/09/2010 14:12	09/09/2010 14:12		Conferma
23/09/2010 14:21	0.00	0	85	130	0	0	0		0		0.00	23/09/2010 14:21	23/09/2010 14:21		Conferma
23/09/2010 14:49	0.00	0	79	138	63	0	0		0		0.00	23/09/2010 14:49	23/09/2010 14:49		Conferma
07/10/2010 08:48	0.00	0	0	0	0	0	0		0	neg	0.00	07/10/2010 08:48	07/10/2010 08:48		Conferma
07/10/2010 12:26	0.00	0	82	144	0	0	0		0		0.00	07/10/2010 12:26	07/10/2010 12:26		Conferma
07/10/2010 13:08	0.00	0	81	139	0	0	0		0		0.00	07/10/2010 13:08	07/10/2010 13:08		Conferma
07/10/2010 15:31												07/10/2010 15:31	07/10/2010 15:31		Conferma

Dimissione

Consegna dell' appuntamento successivo e relativa informativa sull' Ambulatorio Emergenze dedicato alla gestione delle problematiche che possono insorgere fra un ciclo e l'altro.

Consegna del farmaco (atropina) per gli effetti collaterali possibili da irinotecan ed educazione nell' uso.

Smaltimento rifiuti in appositi contenitori

Prima linea

Uomo di 67 anni

21.08.2007 alla rivalutazione tac ridotte le localizzazioni epatiche. Discusso il caso collegialmente viene posta indicazione chirurgica (volume epatico totale 1555 cc volume fegato funzionante 1552 cc volume fegato residuo 1107 cc).

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 3, 2004

VOL. 350 NO. 23

Exclusion criteria included:

- prior chemotherapy or biologic therapy for metastatic disease (adjuvant or radiosensitizing use of fluoropyrimidines with or without leucovorin or levamisole more than 12 months before study entry was permitted)
- radiotherapy within 14 days before the initiation of study treatment
- **surgery** within 28 days before the initiation of study treatment
- clinically significant cardiovascular disease
- clinically detectable ascites
- pregnancy or lactation
- regular use of **aspirin** (more than 325 mg per day) or other **nonsteroidal antiinflammatory agents**
- preexisting bleeding diatheses or coagulopathy
- need for **full-dose anticoagulation**
- known central nervous system metastases

Prima linea

Uomo di 67 anni

Prosegue terapia con sospensione del bevacizumab
per consentire chirurgia

25.10.2007 settoriectomia epatica destra s6-s7
epatica

01.09. 2010 paziente in ottime condizioni generali e
libero da malattia

Seconda linea

Uomo di 50 anni


05.06.2009 diagnosi di adk colon M1 alla diagnosi per
osi peritoneale fegato massivo e polmone

25.06.2009 inizia prima linea con Irinotecan, Acido
Folinico e 5Fluorouracile (escluso bevacizumab per
malattia in sede, carcinosi peritoneale e recente
TEP)

01.12.2009 per progressione epatica inizia folfox

“Le attività dell’Area Compounding in relazione a prescrizione, allestimento e somministrazione”

FOLFOX



Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%
	1 Desametasone	8 mg	15'	fis 50	EV	100
	1 Ondansetrone Mylan Generics	8 mg	15'	fis 50	EV	100
contemp. Ac.Fol. 2° via	2 Oxaliplatino Hospira	160 mg	120'	gluc 5% 500	EV	98
	2 Calcio Levofolinato Teva 100mg	385 mg	120'	gluc 5% 500	EV	100
	3 glucosio 5% lavaggio	100 ml	15'	-	EV	100
	4 Fluorouracile Sacca Baxter	600 mg	5'	-	EV	78
	5 Fluorouracile Sacca Baxter	3.700 mg	46h	fis QB	EV	80

FOLFOX 4 semplificato

Durata 14 **N. cicli** 12 **Sede/i** Colon, Fegato e vie biliari, Pancreas, Retto, Stomaco

Fonte Tournigand C. 2004; 22: 229

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
desametasone	1	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
ondansetron	1	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
oxaliplatino	2	85	mg/m ²	120'	contemp. Ac.Fol. 2° via	gluc 5% 500	Sacca	EV	1
calcio levofolinato	2	200	mg/m ²	120'		gluc 5% 500	Sacca	EV	1
glucosio 5% lavaggio	3	100	ml	15'		-	Sacca	EV	1
5-fluorouracile	4	400	mg/m ²	5'		-	Siringa	EV	1
5-fluorouracile	5	2.400	mg/m ²	46h		fis QB	Pompa	EV	1
eparina sodica	6	250	Ui	1'	toglie pompa	-	Siringa	EV	3

Posologia (RCP)

La dose raccomandata di oxaliplatino nel trattamento del tumore coloretale metastatico è **85 mg/m² ripetuta ogni 2 settimane**, per via endovenosa.

La somministrazione di oxaliplatino deve sempre precedere quella delle fluoropirimidine

L'oxaliplatino è stato utilizzato in prevalenza in associazione a regimi di infusione continua di 5-fluorouracile.

Per il trattamento ogni due settimane, sono stati usati dosaggi di 5-fluorouracile che combinavano bolo e infusione continua.

Posologia:

Regimi di trattamento che consistono nella somministrazione di Oxaliplatino 85mg/m² al giorno 1 associato a 5FU 400mg/m² in bolo e 5FU 600mg/m² in I.C. di 22h ripetuto per 2 gg consecutivi ogni 2 settimane hanno un miglior profilo di efficacia e tollerabilità quando paragonati a schemi di trattamento che prevedono la somministrazione del solo 5FU (North Central Cancer treatment group/Mayo Clinic regimen) (*JCO 2000; 18(16):2938-2947*).

Ragioni farmacocinetiche e di tollerabilità giustificano la scelta della via infusione continua oltre al bolo di 5-FU (*Cancer Chem Rep 1974; 58:723-731*)

Oxaliplatino

Indicazioni terapeutiche

In associazione con 5-FU e acido folinico (FA) nei tumori del colon stadio III (stadio C secondo Duke) in adiuvante

Trattamento del tumore **colorettale metastatico**.

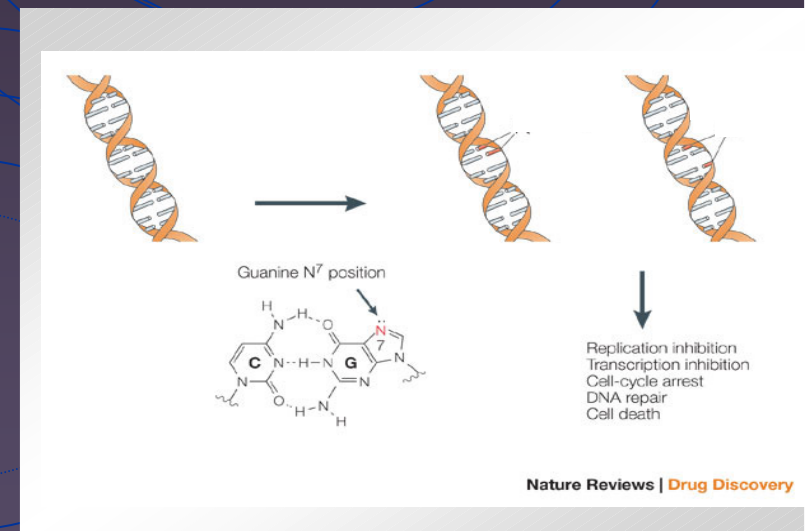
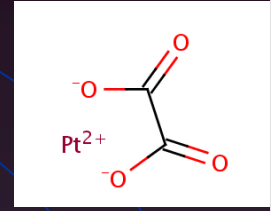
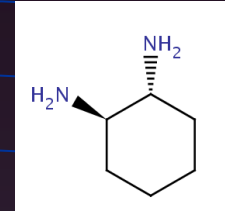
Legge 648/96 (Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura).

- nei tumori **colorettali metastatici** in associazione a farmaci alternativi al 5-FU
- nel carcinoma del retto in adiuvante e in neoadiuvante In associazione a capecitabina o 5-FU + RT

Meccanismo d'azione:

L'oxaliplatino è un composto di coordinazione del platino I derivati ottenuti dalla biotrasformazione di oxaliplatino interagiscono con il DNA per formare dei legami intra- e intercatene che portano ad una **interruzione della sintesi del DNA**, con conseguente attività citotossica e antitumorale.

In vivo e in vitro è stata messa in evidenza un'azione citotossica sinergica con il 5-fluorouracile.



Tossicità: vomito, febbre, tossicità neurologica, alopecia, tossicità ematologica

Allestimento Oxaliplatino



FOGLIO DI LAVORO PERSONALE TECNICO del 09/12/2009

C Data nascita 13/05/1958 ONCOL MED-DI-761
 S Terapia FOLFOX 4 (III versione)
 Giorno 1 N. ciclo 6

Principio attivo **ondansetron**
 Farmaco **Ondansetrone Mylan Generics**
 Diluizione **8 mg in 4 ml o 4 mg in 2 ml- già diluito. Diluire con fis. oppure gluc.5%**
 Note **Può essere miscelato con desametasone in fis 100ml**

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
8 mg	4,00 ml	fis 50	Sacca	UMACA - 7709

Principio attivo **desametasone**
 Farmaco **Desametasone**
 Diluizione **Desametasone sodio fosfato 8mg/2ml**
 Note **Può essere miscelato con ondansetron in fis 100ml**

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
8 mg	2,00 ml	fis 50	Sacca	UMACA - 7709

Principio attivo **oxaliplatino**
 Farmaco **Oxaliplatino Hospira**
 Diluizione **Sol. conc. : 50mg/10ml fl e 100mg/20ml fl pari a 5mg/ml. Diluire in Glu5% 250-500ml in modo da ottenere una conc compresa tra 0.2 e 0.7mg/ml**
 Note **x dose <100mg diluire in 250ml Glu5 Stabilità del diluito dimostrata tra 0.2 e 1.3 mg/ml (S.T.) Non utilizzare mai per la diluizione soluzioni contenenti sodio o cloruri. "CODINO" CON REG.FLUSSO Incompat: alluminio**

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
170 mg	34,00 ml	gluc 5% 500	Sacca	UMACA - 7709

Principio attivo **Calcio Levofolinato**
 Farmaco **Calcio Levofolinato Teva 100mg**
 Ricostituzione **Ricostituire con 10ml di acqua ppi pari a 10mg/ml**
 Diluizione **se indicato: diluire con fis. o glu5%**
 Note **Fotosensibile**

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
200 mg	20,00 ml	gluc 5% 500	Sacca	UMACA - 7709

Principio attivo **glucosio 5% lavaggio**
 Farmaco **glucosio 5% lavaggio**
 Diluizione

Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
100 ml	ml	-	Sacca	UMACA - 7709

Stabilità: secondo RCP
24 ore a 2°-8° C e 6 ore a 25° C
(a concentrazioni comprese tra 0,2mg/ml e 1,3mg/ml)
x dose <100mg diluire in 250ml Glu5

Incompatibilità: non diluire con soluzioni saline o contenenti cloruri

SET DI CONNESSIONE SACCA-DEFLUSSORE A CIRCUITO CHIUSO CON REGOLATORE DI FLUSSO

Seconda linea

Uomo di 50 anni

10.12.2009 trombosi succlavia e infezione del cvc. Il paziente rifiuta il riposizionamento controlaterale

15.12.2009 inizia xelox

23.02.2009 per la comparsa di parestesie persistenti di grado 3 sospende oxaliplatino e prosegue solo con capecitabina

“Le attività dell’Area Compounding in relazione a prescrizione, allestimento e somministrazione”

XELOX

Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%
	1 Ondansetrone Mylan	8 mg	15'	fis 50	EV	100
	1 Desametasone	8 mg	15'	fis 50	EV	100
	2 Oxaliplatino Hospira	200 mg	120'	gluc 5% 500	EV	79
	3 glucosio 5% lavaggio	100 ml	5'	-	EV	100
1000 mg/mq ² die arrotondo in difetto. dosaggio com	4 Xeloda	49.000 mg	14 gg	-	Orale	90

Posologia:
dose totale per i 14gg da suddividere in 28 somministrazioni

1000mg/m² somministrato due volte al giorno per 14 giorni.

Note della farmacia Xeloda: 3500mg/die (1500mg al mattino + 2000mg alla sera)

Richiesta da DOTT.

XELOX (II)

Durata 21 N. cicli 8 Sedefi Colon, Pancreas, Retto, Stomaco

Fonte J Clin Oncol 20(7):1759-66.

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
ondansetron	1	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
desametasone	1	8	mg	15'		fis 50	Sacca	EV	1
oxaliplatino	2	130	mg/m ²	120'		gluc 5% 500	Sacca	EV	1
glucosio 5% lavaggio	3	100	ml	5'		-	Sacca	EV	1
capecitabina	4	28.000	mg/m ²	14 gg	1000 mg/mq ² die arrotondo in difetto. dosaggio com	-	Comprese	Orale	1

Note Lo Xeloda va assunto in 2 somministrazioni refratte per un totale di 2000 mg/mq²die, mezz' ora dopo colazione e cena

Capecitabina

Indicazioni terapeutiche

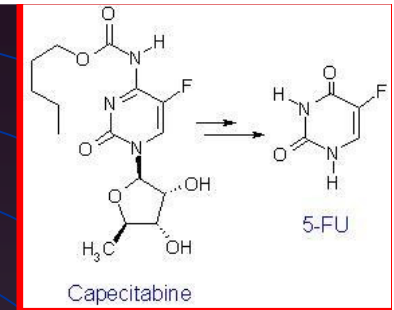
- Nel carcinoma del colon di stadio III (Dukes C) in adiuvante
- Trattamento del tumore del **colon-retto metastatico**.

Legge 648/96

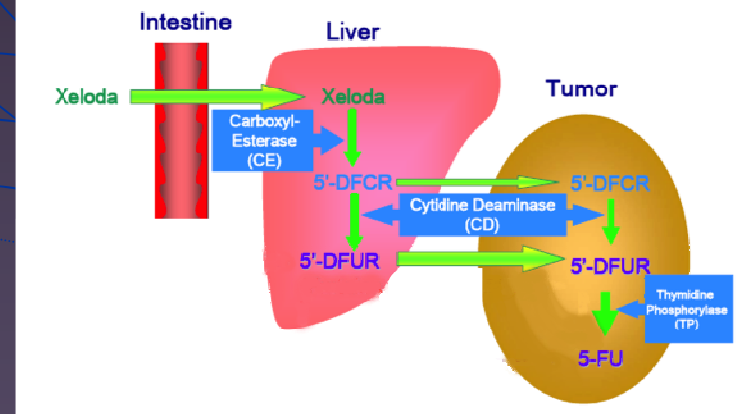
- Carcinomi del **colon-retto in fase avanzata o metastatica** da sola o in associazione ad altri farmaci neoplastici registrati per patologia
- **Alternativa al FU** dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale

Linee Guida AIOM (2009)

- “Qualora vi fossero controindicazioni all'impiego di catetere venoso centrale (CVC) può essere considerato l'uso di Capecitabina.”
- “La capecitabina può essere impiegata in associazione con oxaliplatino con risultati non inferiori all'associazione con 5FU.”



Mode of Action



E' un carbammato derivato della fluoropirimidina.

E' un prodrug del 5'-deoxy-5-fluorouridina (**5'-DFUR**) il quale è convertito in **5-FU**

Capecitabina per via orale è di pari efficacia alla somministrazione EV di 5-FU con LV in pazienti affetti da Cancro del Colon-Retto (NEJM 2005; 352(26):2696-2704).

Allestimento Capecitabina



La dose totale prescritta per 14 giorni secondo schema è suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere.
La dose può richiedere l'assunzione contemporanea di cp da 500 e 150 mg

MIGLIORARE LA COMPLIANCE

MATTINO (Xeloda)
Capecitabina 500mg x n°.... cp
Capecitabina 150mg x n° ... cp
Totale dose mg

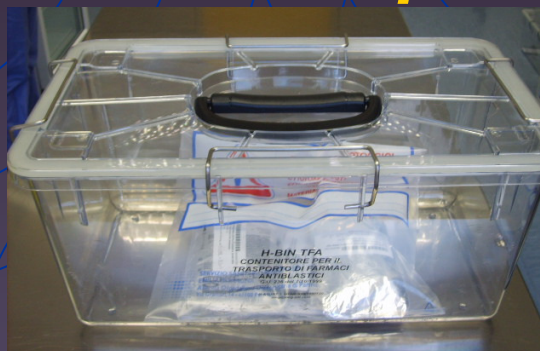
SERA (Xeloda)
Capecitabina 500mg x n°.... cp
Capecitabina 150mg x n°.... cp
Totale dose mg



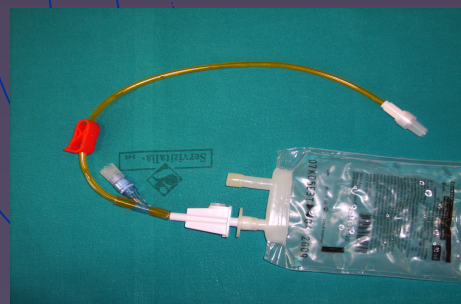
Schema Folfox-Xelox

Presa in consegna del paziente (Sezione Poltrone o Letti a seconda della tempistica)

Presa in consegna della terapia



Uso dei D.P.I. e dei D.M. a circuito chiuso per la somministrazione



Preparazione del pz per la somministrazione:

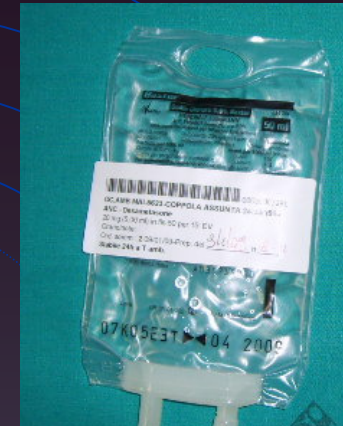
-Informare il pz sulle procedure

-Medicazione cvc

-Informativa al pz: tempistica della terapia



Scarico farmaci e parametri vitali a palmare come strumento per la registrazione dati e corretta sequenza dei farmaci (codice dell'infermiere che somministra, codice del paziente, codice del farmaco).



Coinvolgimento del pz sulle tempistiche dell'oxaliplatino (problema dei regolatori di flusso).

Novita' in arrivo in merito al problema.



Dimissione

Applicazione del Folfusor ed informativa sulla gestione.

Consegna dello schema di rilevazione dei segni e dei sintomi ed educazione nella compilazione

Informativa sugli accorgimenti per evitare le neuropatie da oxaliplatino

Consegna dell' appuntamento successivo e relativa informativa sull' Ambulatorio Emergenze dedicato alla gestione delle problematiche che possono insorgere fra un ciclo e l'altro.

Schema Xelox

Il pz viene fatto accomodare in poltrona per tempistica piu' breve.

Preparazione con i dpi e con dispositivi medici a circuito chiuso per la somministrazione

Individuazione dell' accesso venoso periferico nella zona dell' avambraccio ed incanulamento con un ago di gauge 22 e fissaggio con medicazione trasparente

Scarico dei farmaci a palmare.

Coinvolgimento del pz per il riconoscimento precoce dello stravasamento per consentire un immediato intervento.

Protocollo Aziendale sullo stravaso

In caso di stravaso, circoscrivere la zona, aspirare liquido o far fuoriuscire materiale.

Praticare delle multiple iniezioni sottocutanee intorno alla zona dello stravaso con 3 ml di una soluzione ottenuta diluendo 4 ml di sodio tiosolfato al 3% con 6 ml di fisiologica.

Evitare l'uso di ghiaccio

SCHEDA DI SOMMINISTRAZIONE DEL 07/10/2010

ONCOL MED DH-7612

Statura 180 cm Peso 79 Kg Superficie 1.99 mq

Sede Colon Terapia XFI,OX (II)

Setting Adiuvante Linea

Note Lo Xeloda va assunto in 2 somministrazioni refratte per un totale di 2000 mg/mq/die, mezz'ora dopo colazione e cena

Data	07/10/2010	Giorno 1	Num. ciclo 3			
Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%
	1 Ondansetron Mylan	8 mg	15'	fis 50	EV	100
	1 Desametasone	8 mg	15'	fis 50	EV	100
	2 Oxaliplatino Hospira	250 mg	120'	gluc 5% 500	EV	97
	3 glucosio 5% lavaggio	100 ml	5'	-	EV	100
1000 mg/mq x 2 die arrotondando in difetto. dosaggio com	4 Xeloda	53.200 mg	14 gg	-	Orale	95

Note della farmacia Xeloda CPR: mattina 1800mg + sera 2000mg (tot 3800mg/die)

Richiesta da DOTT. PUCCI FRANCESCA

Confermata da Dott.ssa Bologna Sara

Controllato da _____

Somministrato da _____

PA _____ FC _____ Diuresi _____

Stravaso:
Oxaliplatino Hospira: Procedura "B":
sodio tiosolfato al 4% s.c. NON PRATICARE IMPACCHI DI GHIACCIO PER EVITARE NEUROPATIE.

Principio attivo	Ord	Dose	U.M.	Durata	Preparazione	F.F.	Via somm.	Giorni
ondansetron	1	8 mg	mg	15'	fis 50	Sacca	EV	1
Desametasone	1	8 mg	mg	15'	fis 50	Sacca	EV	1
oxaliplatino	2	250 mg	mg	120'	gluc 5% 500	Sacca	EV	1
glucosio 5% lavaggio	3	100 ml	ml	5'	-	Sacca	EV	1
capecitabina	4	28.000 mg/m2	mg/m2	14 gg	-	Comprese	Orale	1

ONCOL MED DH-7612 - FUSO LUIGI d.n. 20/06/1962

Pag. 1/1



Follow up

Azienda Ospedaliera di Parma
Direzione Medica di Presidio di Igiene Ospedaliera e Medicina Preventiva

Dipartimento Medicina 2
U.O. Oncologia Medica Day Hospital

SCHEDA CONTROLLO STRAVASO – FOLLOW-UP

Da conservare nella documentazione clinica del paziente

Data _____ Controllo n. [][]

PAZIENTE

Nome e Cognome _____

Data di nascita _____

Area interessata dallo stravasato _____

Data in cui si è verificato lo stravasato _____

CARATTERISTICHE DELLA LESIONE:

Eritema Edema Flebite Cellulite

Pigmentazione Ulcerazione

Altro (specificare) _____

Dimensioni lesione (area in mm.) _____

Dolore Presente Assente

Spontaneo Alla palpazione

Terapia antidolorifica (specificare) _____

Medicazione eseguita _____

NOTE

TRATTAMENTO DOMICILIARE PRESCRITTO

NUOVO CONTROLLO IN DATA _____

Infermiera _____

Medico _____



Dimissione

Consegna della scheda rilevazione dei segni e dei sintomi ed educazione alla compilazione

Consegna dello Xeloda:

- Da UMaCA arrivano le compresse già suddivise per la somministrazione del mattino e della sera.**
- Educazione alla somministrazione dello Xeloda al pz e caregiver se presente:**

assunzione delle compresse al mattino e alla sera entro trenta minuti dalla fine del pasto, non masticare, usare i guanti o lavaggio sociale delle mani, conservazione in luogo fresco e asciutto



Informazione e verifica della comprensione da parte del paziente sugli effetti collaterali possibili, quali: dissenteria, nausea, vomito, reazioni cutanee (rossore, tumefazione, ulcere) e sulla necessità di segnalare al medico o all'infermiere la loro comparsa

Consegna di un foglietto illustrativo sulla descrizione della sindrome mano-piede con accorgimenti, consigli (non esporsi alla luce diretta del sole, abiti comodi, utilizzare acqua fredda o tiepida).

Informativa sull' Ambulatorio Emergenze dedicato per la gestione delle problematiche che possono insorgere fra un ciclo e l'altro.

Patient perceptions and preferences for oral versus intravenous (IV) palliative fluoropyrimidine therapy.

Barbara Calatafimi, Lucia Devincenzi, Salvatore Furnari, Francesca Negri, Roberta Camisa, Francesco Leonardi, Tiziano Fogliati, Andrea

Ardizzone Medical Oncology Unit University Hospital, Parma, Italy



Background

Little data exist from the literature about patient perceptions and preferences regarding the route of chemotherapy (CT) administration. Capecitabine and tegafur-uracil (UFT) (fig.1) are established oral alternative to fluorouracil for the treatment of early and advanced colorectal cancer. By virtue of their oral formulations, promising efficacy, and favourable toxicity profiles, capecitabine and tegafur-uracil may be particularly attractive for cancer patients.

Aim

The aim of this study was to assess patient preference for oral versus IV CT. A strong preference would be an important quality-of-life issue.

Method

Twenty consecutive patients (pts) with cancer previously treated with both oral (capecitabine or tegafur-uracil) and IV fluoropyrimidines at our Institution, were approached for this study. If they showed interest in the study, a structured interviewer-administered scenario-based questionnaire was provided (fig. 2). Pts were asked about major adverse events experienced during both oral and IV CT, impact of central venous access device (CVAD) and ambulatory infusion pump (fig. 3) on quality of life (QOL), compliance with oral CT, access issues, perception of efficacy and preferences for either treatment.

Fig. 1. Capecitabine and UFT tablets.



Fig. 2. Patient's scenario-based questionnaire.

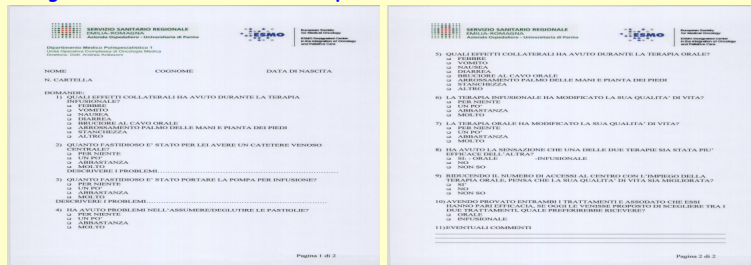


Fig. 3. Ambulatory Infusion Pump with CVAD.



Results:

- Of 20 assessable pts, 7 had colon cancer, 11 rectum cancer and 2 advanced gastric cancer.
- Fifteen (75%) preferred oral CT, 3 (15%) preferred IV CT, and 2 (10%) had no preference.
- Major reasons for preferring oral CT were convenience, no need of CVAD and ambulatory infusion pump, and a better CT-taking environment (outside of the clinic).
- Five (25%) and 5 (25%) pts had to stop, while 4 (20%) and 2 (10%) had to reduce IV CT and oral CT respectively due to toxicity.
- QOL was better preserved for oral compared with IV CT (70% vs 20%).
- Nine (45%) pts consider oral CT to have the same efficacy as IV CT, while only 2 (10%) patients believe IV to have superior efficacy.

Conclusions:

- Our data suggest that patients with cancer who have received both oral and IV FU-based CT, prefer oral alternatives to IV CT, provided that efficacy is maintained.
- Oral CT compares favourably with IV CT in terms of toxicity and leads to better preservation of QOL.

Table 2. Patient characteristics

Total no. of patients: 20	
Sex	
Male	10 (50%)
Female	10 (50%)
Age, yrs	
Median	67
Range	53-81
Primary diagnosis	
Colon	7 (35%)
Rectum	11 (55%)
Gatric	2 (10%)
IV Chemotherapy scheme	
De Gramont	2 (10%)
ECF	2 (10%)
FOLFIRI	2 (10%)
FOLFOX	7 (35%)
OXA+5-FU	7 (35%)
Duration of IV therapy, ms	
Median	4.1

Table 3. Toxicity

N=20	IV therapy	Oral therapy
Fever	4	2
Nausea	8	7
Vomiting	3	2
Diarrhea	8	7
Mucositis	9	7
Hand-foot syndrome	7	6
Asithenia	13	7
Other	8	13

Studio

Studio sulle preferenze e percezioni dei pazienti verso terapia con fluorouracile endovenoso verso terapia con Xeloda.

Obiettivo. Studio monocentrico, per capire le preferenze dei pz che sono stati sottoposti sia ad una terapia in vena con fluorouracile sia ad una terapia per os con Xeloda.

Metodologia. Rilevazione di dati clinici, questionario somministrato a trenta pazienti.

Risultati. La maggior parte dei pz preferiscono a parità d'efficacia e con un profilo di tossicità migliore la terapia per os.

Terza linea

Maschio di 71 anni

Febbraio 2003 emicolectomia per ADK G3 ulcerato N- 0/10

31.03.2003 inizia chemioterapia adiuvante con Acido Folinico e 5 Fluorouracile bolo (Mayo) per sei mesi

Febbraio 2004 lobectomia polmonare inferiore sinistra per localizzazione di Adk compatibile con origine intestinale

10.04.2004 inizia folfox adiuvante secondario per sei mesi

Novembre 2005 ripresa polmonare alla TAC confermata alla PET. Inizia chemioterapia con folfox con remissione completa alla tac e pet. Successivo follow up

Gennaio 2007 resezione cuneiforme lobo polmonare inferiore destro per recidiva polmonare unica

Settembre 2007 ripresa polmonare inizia Irinotecan, Acido Folinico e 5Fluorouracile con stabilità alla tac

Febbraio 2010 netta progressione polmonare paziente sintomatico per dispnea.

Determinazione EGFR positiva. Esegue K-RAS presso il nostro laboratorio interno di caratterizzazione biologica Wild Type. Inizia monoterapia con Cetuximab

Raccomandazioni d'uso

Tumore del colon-retto metastatico

Parte B: Cetuximab

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 4

2010

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Cetuximab 3° Linea di trattamento

Questito 7. Nel pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e Irinotecan e intolleranti a Irinotecan, in terza linea, è raccomandabile la monoterapia con Cetuximab?

Nel pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e Irinotecan e intolleranti a Irinotecan, in terza linea, la monoterapia con Cetuximab **PUO' essere utilizzata.**

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto).

La Qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA**, per motivi di validità interna dello studio: l'analisi sulla popolazione k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post hoc.

Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

La OS mediana risulta nel braccio con cetuximab di 6.1 mesi verso 4.6 mesi con la sola BSC (HR 0.77; P=0.005). Anche la PFS è migliore nel braccio con cetuximab (HR 0.68 P<0.001). La tossicità aumenta nel braccio con anti-EGFR con un incremento statisticamente significativo di rash cutaneo, reazioni allergiche in corso di infusione ed ipomagnesemia.

Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



“Le attività dell’Area Compounding in relazione a prescrizione, allestimento e somministrazione”

CETUXIMAB

Data	Giorno 1		Num. ciclo 1			
Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%
	1 Desametasone	8 mg	15'	fis 100	EV	100
attesa 30'	1 Farganesse fl	25 mg	5'	-	I.M.	100
VEL MAX 2ML/MIN	2 Erbitux 100mg/20ml flac	760 mg	120'	-	EV	100

Da RCP:

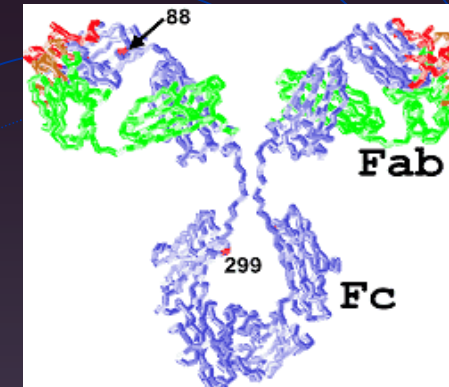
- ✓ Premedicazione: un antistaminico e un corticosteroide
- ✓ Cetuximab 400mg/mq alla I infusione (tempo di infusione 120'), 250mg/mq le successive (tempo di infusione 60')
- ✓ Velocità massima di infusione = 10 mg/min (2ml/min)
- ✓ In polichemioterapia: deve trascorrere almeno un'ora prima della somministrazione degli altri agenti chemioterapici
- ✓ Somministrazione mediante fleboclisi a goccia, pompa per infusione o pompa a siringa. Per l'infusione deve essere utilizzata una linea di infusione separata, e al termine dell'infusione la linea deve essere lavata con una soluzione sterile per iniezione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Cetuximab

target-therapy

Anticorpo monoclonale chimerico IgG₁ diretto contro la porzione extracellulare di EGFR (*epidermal growth factor receptor*) che ha attività tirosin-chinasica

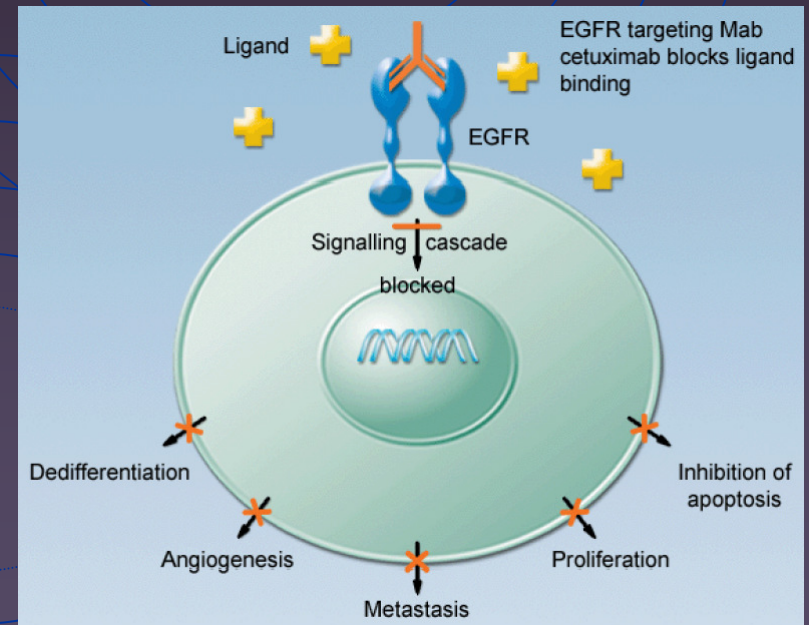
- blocca l'attivazione del recettore da parte di EGF e la trasduzione del segnale
- determina internalizzazione e degradazione di EGFR



Il gene *Kras* viene attivato da EGFR (a valle nella via di trasduzione del segnale di EGFR) e stimola proliferazione cellulare e angiogenesi;

le mutazioni di *Kras* lo rendono costitutivamente attivo, indipendentemente dal segnale EGFR

Kras è mutato nel 30-50% dei carcinomi metastatici del colon-retto



Le **tossicità** correlata all'uso di cetuximab sono tipicamente **cutanee** alle quali si associano modifiche della concentrazione di alcuni **elettroliti serici** (ipomagnesiemia), reazioni correlate all'infusione (in genere la prima)

CETUXIMAB – indicazioni terapeutiche

Indicazioni autorizzate

*Nel carcinoma **metastatico del colon-retto** con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene *Kras* non mutato (wild-type)*

- in combinazione con chemioterapia*
- in monoterapia in pazienti in cui sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan”*

 Regione Emilia-Romagna

Raccomandazioni d'uso

Tumore del colon-retto metastatico

Parte B: Cetuximab

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 4
2010

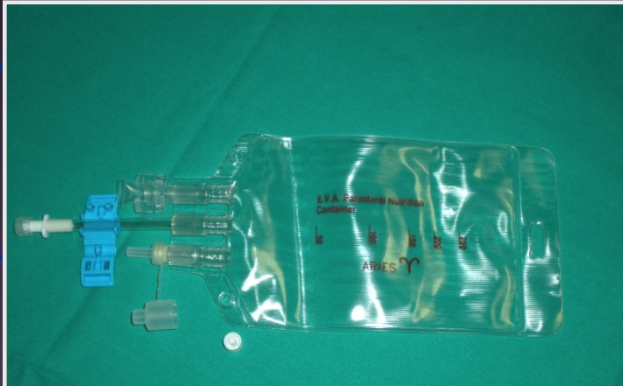


necessario approfondire i dati disponibili

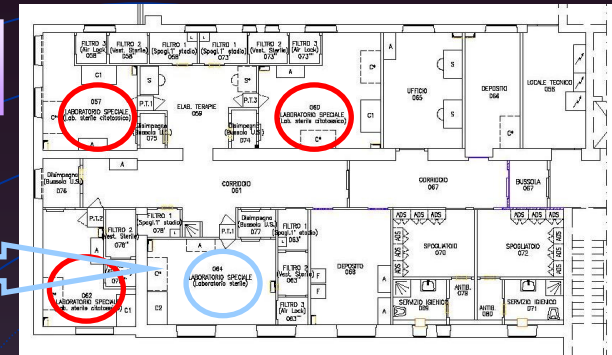
Raccomandazioni GReFO (2010)

Allestimento Cetuximab

Nel laboratorio anticorpi monoclonali
(farmaci sterili NON citotossici)



Compatibile (da S.T.) con sacche di PE, EVA, PVC, con set di infusione di PE, poliuretano (PUR), in EVA, poliolefina termoplastica (TP) o PVC, con siringhe di polipropilene (PP) per pompa a siringa.



Stabilità:

- chimico-fisica (da S.T.) → 48 h a 25°C, può essere diluito in FIS o somministrato non diluito
- microbiologica (da S.T.) → 24 h a 2-8°C, a meno che l'apertura sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate
- stabilità del flacone dopo perforazione → 24 h a 2-8°C (stabilità assegnata)

Principio attivo

cetuximab

Farmaco

Erbitux 100mg/ 20ml flac

Diluizione

Fiala da 100 mg / 20 ml. Mettere in sacca sterile vuota da 500 ml. Non è necessario diluire ulteriormente. Eventuale diluizione e a discrezione del medico.

Note

Compatibile con sacche in EVA. In S.T. non è indicato come fotosensibile. Non necessario usare filtro in linea. Velocità infusione max 10mg/min

ONC



Quantità di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
660 mg	132,00 ml	-	Sacca	UMACA - 7709

CFO (v.2007.a) - Interrogazioni Aggiornamenti Opzioni/Tabelle Utilita' ? Uscita

Aggiornato al n. 24 del 04.10.2010

Erbitux 100 mg flac
ONC 2 n°etic 1
cetuximab

Erbitux 100mg/20ml flac
ONC 5 n°etic 1
cetuximab

Banca Dati

- PTO - Prontuario Terap.Osped
- RDM - Repertorio Dispositivi M
- PHT - Prontuario Osp.Territoria
- Altri Archivi
- Prezzi Futuri
- Lotti Invendibili
- Storico Variazioni
- Scadenzario Revoche
- Dati Regionali
- Aggiornamenti
- Opzioni - Tabelle
- Utilita'

Banca Dati
del Farmaco e Parafarmaco
e dei Dispositivi Medici Ospedalieri

Compendio
Farmaceutico
OSPEDALIERO

FARMADATI

**Scheda
tecnica
on-line**

Variazioni dei medicinali (es. Erbitux: concentrazione, filtrazione in linea)

- Comunicazione scritta ai Coordinatori delle UU.OO. coinvolte
- Segnalazione nella Scheda di Somministrazione
- Visione del nuovo RCP

Schema Cetuximab

Presa in consegna del paziente (Sez. Letti alla prima infusione, Sez. Poltrone alle successive)

Verifica dei dati anagrafici e ritiro del tesserino sanitario

Presa in consegna della terapia

Uso dei D.P.I. e dei dispositivi medici a circuito chiuso per la somministrazione

Informare il pz sulle procedure, sulla tempistica e sugli effetti collaterali e possibili reazioni.

Percorso con Cl. Dermo per la gestione delle tossicità cutanee di grado ≥ 2

Note Trimeton 1fl al posto di Farganesse 1/2 fl-CETUXIMAB VEL. MAX infusione: 10MG/MIN

Data 05/10/2010

Giorno 1

Num. ciclo 7

Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%
	1 Farganesse fl	25 mg	5'	-	I.M.	100
	1 Zantac fl	50 mg	5'	fis 50	EV	100
	2 Desametasone	8 mg	15'	fis 50	EV	100
	3 Erbitux 100mg/20ml flac	450 mg	60'	-	EV	99
	4 sodio cloruro 0,9% lavaggio	50 ml	5'	-	EV	100

Terapia antistaminica e cortisonica 1/2 ora prima della somm.ne del cetuximab.

Osservazione del paziente per 1 ora dopo cetuximab

Terza linea

Maschio di 71 anni

30.06.2010 inizia Cetuximab dopo pochi minuti dall'inizio della somministrazione del farmaco comparsa di senso di costrizione toracico eritema diffuso e broncospasmo.

Successiva desaturazione e stato di shock.. Lento recupero dei parametri vitali dopo manovre rianimatorie.

04.09.2010 paziente con ps 0-1 sintomatico per dispnea da sforzo, consapevole e fortemente motivato a trattamento attivo.....

Scarico farmaci e parametri vitali a palmare come strumento per la registrazione dati e corretta sequenza dei farmaci (codice dell'infermiere che somministra, codice del paziente, codice del farmaco).

Interruzione da reazione allergica al cetuximab

Login/Conf.	Stravaso	Ordine	C.Inf.	Flag	Farmaco	%	Dose	U.M.	Preparazione	Somm.	Durata	Note	F.F.
Login: <input type="text"/>	STRAVASO	1	0159	I	Desametasone	100	8.00 mg	fis	100	EV	15'		Sacca
Login: <input type="text"/>	STRAVASO	1	0159	I	Farganesse fl	100	25.00 mg	-		I.M.	5'	attesa 30'	Siringa
	STRAVASO	2	0159	I	Erbitux 100mg/20ml flac	100	760.00 mg	-		EV	120'	VEL MAX 2ML/MIN	Sacca

I - somministrazione, S - farmaco sospeso, X - interruzione, C - consegna a domicilio

Intervento a seguito di reazione al farmaco

- **interruzione del farmaco**
- **chiamata del medico**
- **avvicinamento del carrello emergenza**
- **supporto farmacologico**
- **intervento rianimatore**
- **Trasferimento Unità Intensiva**

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) (da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INGORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
9. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* * se il segnalatore è un medico				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				8. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(I) SOSPETTO (il nome della specialità medicinale*)					
A) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____					
15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____					
B) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____					
15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____					
C) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____					
15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____					
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiami e l'ora della somministrazione					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO	
19. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICIALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					