

Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-1127

LCAL 99 Block A

Indikation: Lymfom

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Betametason	Peroral tablett			4 mg/m ²	kroppsyta		
2. Ifosfamid	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	800 mg/m ²	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	160 mg/m ²	kroppsyta		
4. Metotrexat	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3000 mg/m ²	kroppsyta		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		3 min.	15 mg	standarddos		
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		3 min.	15 mg	standarddos		
7. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		3 min.	15 mg	standarddos		
8. Cytarabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	150 mg/m ²	kroppsyta		
9. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m ²	kroppsyta		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5
1. Betametason Peroral tablett 4 mg/m ²	x2	x2	x2	x2	x2
2. Ifosfamid Intravenös infusion 800 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1
3. Mesna Intravenös injektion 160 mg/m ²	x3	x3	x3	x3	x3
4. Metotrexat Intravenös infusion 3000 mg/m ²	x1				
5. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg		x2			
6. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg			x4		
7. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg				x3	
8. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²				x2	x2
9. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m ²				x1	x1

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Storcelligt anaplastiskt lymfom hos yngre vuxna (alk+).

Efter förbehandling ges Block A och B omväxlande med 3 kurer per block. Kurlängd styrs av värdena för neutrofila och trombocyter.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin.

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Villkor och kontroller för administration

Före start av Metotrexat behandling ska hydrering och alkalisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara > 7 före start av Metotrexat, om inte ge extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning.

Vikt eller diureskontroll.

Anvisningar för ordination

Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden ska ske dagligen under behandlingsdygnet.

Ifosfamid - Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges timme 4 och 8 efter avslutad Ifosfamid-infusion om de ges i.v. Om de ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges timme 2 och 6 efter avslutad Ifosfamid-infusion.

Metotrexat - Kalciumfolinat dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc $<0,1$ mikromol/L. Doserna kan ges peroralt i samma dos som i.v. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 36, 42, 48, 54, 72 tills konc $<0,1$ mikromol/L.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring fortsätter hydreringen med 4 L vätska/dygn med tillsats av Natriumbikarbonat och kalium till metotrexatkoncentrationen $<0,1$ mikromol/L.

Hydrering före start Metotrexat-infusion: 500 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 120 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen:

Dygn 1 - 2 L vätska med 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Dygn 2 - 3 L vätska med 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Dygn 3 - 3 L vätska med 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Dygn 4-5 - 1 L vätska som posthydrering efter Ifosfamid-infusionen.

Dosjustering rekommendation

Första blocket ges dagen efter avslutad förbehandling, block P, oavsett blodvärden,

Senare block ges när neutrofila $>1,0$ och TPK > 50 , vilket brukar ta ca 3 veckor räknat från starten av föregående block.

Biverkningar

Ifosfamid Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
CNS påverkan Encefalopati vanligt, (symtom så som förvirring, somnolens, koma, hallucination, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och kramp) oftast reversibel, avklingar inom 48 till 72 timmar efter avslutad behandling. Avbryt eventuell pågående infusion. Metylenblått (metyltioninium) kan ges för att påskynda symptomavklingandet och kan övervägas som profylax vid kommande kurer. Dos vuxna 1-2 mg/kg, kan upprepas, se FASS, (behandling oftast ej > 24 h och max kumulativ dos 7mg/kg) barn 1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.	Monitorering	Metylenblått
Cystit Hemorragisk cystit mycket vanlig, kan bli allvarlig. Dosberoende. Enstaka hög dos större risk än fraktionerad dos. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram/behandlingsprotokoll.	Monitorering	Hydrering Mesna
Njurtoxicitet Njurtoxicitet finns rapporterat, glomerulära eller tubulära skador, kan bli allvarliga. Ökad risk vid höga kumulativa doser, redan befintlig njursvikt, pågående eller tidigare nefrotoxiska substanser. Följ njurvärden i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.	Njurfunktion	
Hjärttoxicitet Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.	Elektrolyter	
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) mycket vanligt.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Ifosfamid metaboliseras via CYP450 systemet.		
Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av metaboliter som är cytotoxiska eller har andra toxiciteter. (Exempel på CYP450-inducerare är: karbamazepin, kortikosteroider, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, bensodiazepin och Johannesört.)		
Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-hämmare (särskilt CYP3A4- och CYP2B6-hämmare) kan minska aktivering och metabolisering av Ifosfamid och därmed påverka effekten. CYP3A4-hämmare kan även ge ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med nefrotoxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, flukonazol, itraconazol, proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir) och makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin).)		
Samtidig administrering av Ifosfamid och disulfiram kan ge ökad ökad koncentration av cytotoxiska metaboliter.		
I övrigt finns ett antal möjliga farmakodynamiska interaktioner angivna, se FASS.		
(Här endast några exempel på sådana interaktioner vid samtidig administrering:		
ACE hämmare - kan orsaka leukopeni		
Kumarinderivat - kan ge ytterligare förhöjda INR		
Cisplatin - inducerad hörselnedsättning kan förvärras		
Tamoxifen - risk för tromboembolisk sjukdom kan öka.)		
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
Hudtoxicitet		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
Gastrointestinal påverkan		
Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
Övrigt		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		
Blodvärden		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet		
Koncentrationsbestämning		
Njurfunktion		
U-pH		
Urinproduktion		
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkonzentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering av urin (håll U-pH ≥ 7 genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationssätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
Slemhinnetoxicitet		
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan		
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterat, sällsynt.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Levertoxicitet Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymers förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.		
Andningsvägar Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
Vätskeretention Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.		
Hudtoxicitet Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		
Graviditetsvarning Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
Interaktionsbenägen substans Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information. Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem. Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat. Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion. Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.		
Övrigt Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter. Kalciumfolinat får inte ges intratekalt. Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m ²) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofofolinat).		
Övrigt Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.		
Interaktionsbenägen substans Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationsvärde av antiepileptiskt läkemedel.		

Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Infektionsrisk Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
CNS påverkan Vid högdos förekommer CNS påverkan (sänkt medvetande, dysartri och nystagmus). Perifer neuropati finns rapporterat. Nedsatt njur- och leverfunktion, alkoholmissbruk och tidigare CNS behandling (strålbehandling) kan öka risken för CNS-toxicitet.		
Ögonpåverkan Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnet används för att förebygga eller minska symtomen.		Kortikosteroid
Immunologisk reaktion Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom.		Kortikosteroid
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Hårfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
Övrigt Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid. Lågt serum-albumin ger ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		
Extravasering Gul Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		Värme

Fortsättning på nästa sida

Etoposid (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Interaktionsbenägen substans**

Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.

Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.

Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearance. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan ge minskad effekt av Etoposid, se FASS.

Samtidig administrering av antiepileptiska mediciner med Etoposid kan medföra risk för sämre effekt av antiepileptisk medicin, dock vaga uppgifter, se FASS.

Samtidig administrering av warfarin med Etoposid kan ge ökad effekt warfarin och därmed förhöjda PK/INR värden, vilket kräver ökad övervakning.

Samtidig administrering av netupitant/palonosetron (där netupitant metaboliseras via CYP3A4) med Etoposid har visat att exponeringen för Etoposid ökar med 21%. I poolade säkerhetsdata från fyra studier av olika storlekar har kombinationen dock hittills ej visat klinisk effekt med ökad toxicitet, enligt dokument från företaget.

Referenser

Versionsförändringar

Version 1.5

Anvisningar för ordination - Mängden Natriumbikarbonat i prehydreringen har ökats till 120 mmol, i posthydreringen till 60 mmol. Förtydligat att det är Kaliumklorid som avses. Ändringarna är desamma också i administrationsschemat.

Version 1.4

Administrationsschemat- Länkat kommentar Dag 3 med rätt tid

Version 1.3

Administrationsschemat- Länkat kommentarer

Version 1.2

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad

Version 1.1

Patientinformation tillagd