Antitumoral regim - Trofoblastsjukdomar

Behandlingsavsikt: Kurativ
RegimID: NRB-6406

EMA (CNS)-EP

Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	100 mg/m^2	kroppsyta		
2. Daktinomycin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	0,5 mg	standarddos		
3. Metotrexat	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	12 tim.	500 mg/m^2	kroppsyta		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
7. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
8. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	150 mg/m^2	kroppsyta		
9. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	75 mg/m^2	kroppsyta		
10. Metotrexat	Intratekal injektion			12,5 mg	standarddos		
11. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m^2	x1														
2. Daktinomycin Intravenös infusion 0,5 mg	x1														
3. Metotrexat Intravenös infusion 500 mg/m^2	x2														
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg		x2													
5. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg			x4												
6. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg				x4											
7. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg					x2										
8. Etoposid Intravenös infusion 150 mg/m^2								x1							
9. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m^2								x1							
10. Metotrexat Intratekal injektion 12,5 mg									x1						
11. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg										x1					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Ultrahögrisk med cerebrala samt parenkymatösa metastaser.

Intratekalt Metotrexat ges tills uppnådd hCG-negativitet.

4 kurer ges efter hCG-negativitet.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus, kreatinin och tyroideaprover samt hCG.

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för Metotrexat.

Cisplatin - hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration

Daktinomycin - starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Cisplatin - vikt eller diureskontroll. Vid viktuppgång $>$ 1 kg ges Furosemid 20-40 mg iv.

Anvisningar för ordination
Kontroll av blod- och elektrolytstatus, kreatinin samt hCG. För behandlingsstart neutrofila $>$ 1.5, LPK $\geq$ 2,5, TPK $\geq$ 100, Hb $>$ 100.

Om S-kreatinin stiger mer än 25 % mellan 2 kurer görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

Metotrexat - prehydrering med Natriumklorid 9 mg/ml 1000 ml med tillsats 20 mmol Kaliumklorid ges på 2 timmar före start Metotrexat. Kalciumfolinat dag 2 startas 26 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme. Doserna kan ges i.v. i samma dos som peroralt.

Intratekalt Metotrexat - Kalciumfolinat dag 10 ges 24 tim efter it injektion.

Dagligt vätskeintag på cirka 1,5 liter rekommenderas behandlingsdagar samt 2 dagar efter.

Cisplatin - Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Överväg primär G-CSF profylax.

Dosjustering rekommendation
Hematologisk toxicitet

Neutrofila $<$ 1,5 och TPK $<$ 75 - överväg dosreduktion av Etoposid och Cisplatin. Övriga läkemedel ges i fulldos.

hCG skall halveras mellan varje kur. Vid platå eller stegring av hCG överväg terapibyte.

Biverkningar

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 Håravfall/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
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence. Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence. Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. 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.		

Daktinomycin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Slemhinnetoxicitet		
Stomatit, faryngit, esofagit, gastrointestinala ulcerationer, proktit.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående, kräkning, buksmärta, diarré och anorexi/viktnedgång.		
Levertoxicitet	Leverfunktion Vikt	
Förhöjda levervärden. Ascites. Leverförstoring. Leversvikt, med fallrapport om dödsfall. Enstaka rapporter om veno-ocklusiv sjukdom/VOD (SOS/sinusoidal obstructive syndrome) med risk för multi-organ svikt som följd. Symptom inkluderar leverförstoring, buksmärta, buksvullnad, tecken på portahypertension (ascites, ödem och varicer) och eventuellt gulsot. Kontroll av levervärden före och under behandlingen.		
Hudtoxicitet		
Reversibel alopeci. Acne. Erytema multiforme. Tidigare strålinducerat erytemområde kan återaktiveras eller hyperpigmenteras av Daktinomycin.		
Starkt vävnadsretande		
Nekros och sårbildning vid extravasering. Endast intravenös administrering.		
Extravasering		Kyla
Röd		
Klassas som vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande). Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet. Central infart rekommenderas. Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		
Övrigt		
Daktinomycin kan potentiera strålbehandlingseffekt. Dosreduktionsbehov om kombination Daktinomycin och strålbehandling. Risk för ökade biverkningar vid kombination, framför allt om strålbehandlingsfält inkluderar mucosa. Om strålbehandlad högersidig Wilms tumor, undvik Daktinomycin under 2 månader - för att ej öka risk för levertoxicitet.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
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	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalinisering av urin (håll U-pH $\geq$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.		
Levertoxicitet		
Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymer 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	Vikt	
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.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

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 syndom), 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	Biverkningskontroll	

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.

Övrigt	Biverkningskontroll	

Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinal 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.

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		

Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hörselpåverkan	Hörselkontroll	

Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Neuropati	Biverkningskontroll	

Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämras under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.

Njurtoxicitet	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande

Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin.

Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.

Hög emetogenicitet	Antiemetika

Antiemetika ges enligt lokala protokoll.

Extravasering

Gul (Låg koncentration)

Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

Extravasering

Röd (Hög koncentration)

Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat.

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan		

Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärtor, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.

Hudtoxicitet

Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet.

Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndom), 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.

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock 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).		

Biverkningar för regimen

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Håravfall		

Versionsförändringar

Version 1.2
Under "Anvisningar för ordination" och "Administration" har tillsats av kalium 20 mmol förtydligats till Kaliumklorid 20 mmol.

Version 1.1
Patientinfo tillagd

Version 1.0
Regimen fastställdes