

Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-13666

ADE < 1 år eller < 10 kg (induktion kur 2)

Protokoll: CHIP-AML22

Diagnoskod: C 92

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intratekal injektion			Dosstege Ålder	Dosstege Ålder		
2. Cytarabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	24 tim.	3,3 mg/kg	kroppsvikt		
3. Cytarabin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	3,3 mg/kg	kroppsvikt		
4. Dexrazoxan	Intravenös infusion	Specialspädning	15 min.	20 mg/kg	kroppsvikt		
5. Daunorubicin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	2 mg/kg	kroppsvikt		- mg/m ²
6. Etoposidfosfat	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	5 mg/kg	kroppsvikt		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Metotrexat Intratekal injektion Dosstege Ålder	x1							
2. Cytarabin Intravenös infusion 3,3 mg/kg	x1	x1						
3. Cytarabin Intravenös infusion 3,3 mg/kg			x2	x2	x2	x2	x2	x2
4. Dexrazoxan Intravenös infusion 20 mg/kg		x1		x1		x1		
5. Daunorubicin Intravenös infusion 2 mg/kg		x1		x1		x1		
6. Etoposidfosfat Intravenös infusion 5 mg/kg						x1	x1	x1

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Se behandlingsöversikt i protokoll CHIP-AML22

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Intervall mellan kurer enligt protokoll.

Kriterier för behandlingsstart: Omedelbart om "dåligt" behandlingssvar benmärg dag 22 (> 5% kvarvarande malign klon), övriga granulocyter > 0,5 och TPK > 50 och i stigande.

OBS! Intrathekal trippel om primärt CNS+

Ultraljud hjärta inför start av behandling.

Benmärgsundersökning inför start av behandling.

Valfritt om man börjar med två doser Cytarabin dag 3 (start direkt efter avslutad kontinuerlig Cytarabin infusion) eller om man väntar 12 timmar efter avslutad kontinuerlig infusion av Cytarabin och ger 1 dos dag 3 och då ger 12:e dosen Cytarabin dag 9.

Villkor och kontroller för administration

Blodprover vid start: Blodstatus inkl neutrofila, leverstatus, Na, K, kreatinin

Anvisningar för ordination

Tpk \geq 50 inför lumbalpunktion. Annars ge trombocyttransfusion före Lp.

Ögondroppar behövs ej, då dosen Cytarabin är låg.

Dexrazoxan 500 mg/ampull

finns följande alternativ (kliniklicens)

* Cardioxane : Koncentrationen ska vara 3-10 mg/ml.

* Dexrazoxan Hikma : Koncentrationen ska vara 1,3-3 mg/ml.

* Dexrazoxan Eugia : Koncentrationen ska vara 1,3-5 mg/ml.

Dosjustering rekommendation

Vid dosreduktion av Daunorubicin bör dosen Dexrazoxan reduceras (relation Daunorubicin:Dexrazoxan = 1:10)

Övrig information

Specialspädning Dexrazoxan:

Cardioxane och Dexrazoxan Hikma blandas i Ringer-Laktat (licenspreparat). Om det blandas i NaCl så blir det mer kärlretande. Det går bra att använda NaCl före och efter infusionen (genomspolning av infart/Infusionsaggregat)

Dexrazoxan Eugia blandas i NaCl eller Glukos.

Man får välja infusionsvätska och mängd utifrån vilket läkemedel som ska ges.

Dexrazoxan infusion ges precis före infusion Doxorubicin. Doxorubicin ska ges på 60 minuter för att få bra effekt av Dexrazoxan.

Vätskemängden som Cytarabin, Daunorubicin och Etoposidfosfat blandas i kan behöva justeras pga koncentrationsintervall som apoteket rekommenderar.

Dosstegar

Metotrexat it, Parameter: Ålder (år)

Från och med	Till (mindre än)	Grunddos	Beräkningsätt	Enhet
0 år	1 år	6	standarddos	mg
1 år	2 år	8	standarddos	mg
2 år	3 år	10	standarddos	mg
3 år	> år	12	standarddos	mg

Biverkningar

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 bensmärter, 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 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 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, fenybutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Cytarabin

Observandum

Kontroll

Stödjande behandling

Hematologisk toxicitet

Blodvärden

Enligt lokala riktlinjer

Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Infektionsrisk

Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.

Tumörlyssyndrom

Urat

Hydrering
Allopurinol

Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses 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.

Fortsättning på nästa sida

Cytarabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Ögonpåverkan Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen 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 Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Dexrazoxan

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Dexrazoxan används både som antidot vid extravasering av antracykliner och som kardioprotektion (profylax mot hjärttoxicitet). Det är samma substans, men olika läkemedel, med olika spädningsinstruktioner. Denna basfakta lyfter båda användningarna, och biverkningsprofil skiljer sig något mellan användningsområdena. Knapphändiga uppgifter vid användning kardioprotektion, uppgifter delvis från UpToDate där försök gjorts att särskilja biverkningar från enbart Dexrazoxan från biverkningar av Dexrazoxan i kombination med annat cytostatika.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Anafylaktiska reaktioner rapporterade. Tidigare reaktioner mot dexrazoxan bör beaktas före administrering. (Möjliga båda användningar.)		Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Neutropeni och trombocytopeni vanligt, kan nå grad 3-4. (Möjligen båda användningar.)	Blodvärden	
Infektionsrisk Infektion vanligt, feber vanligt. (Angivet båda användningar.)	Biverkningskontroll	
Hudtoxicitet Smärta vid injektionsstället vanligt. Flebit, svullnad och rodnad vid injektionsstället förekommer. (Angivet båda användningar.) Utslag förekommer (kardioprotektionsanvändning), alopeci (håravfall) förekommer (antidotanvändning).	Biverkningskontroll	
Gastrointestinal påverkan Illamående vanligt. Kräkningar, diarré, minskad aptit och viktnedgång förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)	Biverkningskontroll	
Levertoxicitet Förhöjda levervärden förekommer, oftast grad 1-2, kan nå grad 3- 4, reversibelt. Kontroll av levervärden inför administrering om redan känd leverfunktionsstörning. (Uppgift antidotanvändning.)	Leverfunktion	
Övrigt Trötthet/fatigue förekommer. (Angivet båda användningar) Muskelsmärter förekommer. (Uppgift antidotanvändning.) Elektrolytrubbningar förekommer och infusionen (antidotanvändning) innehåller kalium och natrium, se FASS, kontroll av elektrolyter.	Elektrolyter	
Övrigt Risk för sekundära maligniteter omnämns i metaanalys vara antydd förhöjd vid dexrazoxan-användning som kardioprotektion hos barn. Se referens. (Kardioprotektionsanvändning.)		

Fortsättning på nästa sida

Dexrazoxan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Graviditetsvarning		
Dexrazoxan osäker mutagen effekt och skall inte ges till gravida om inte nödvändigt. Fertila kvinnor och män med fertil kvinnlig partner skall använda effektiva preventivmedel upp till 6 månader efter behandling.		
Amning ska göras uppehåll under behandlingen. Osäkerhet hur långt uppehåll.		
Extravasering		
Gul		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Anses kunna ges via PVK. Vävnadsretande i form av risk flebit, lokal smärta.		
Endast iv administrering, inte lokal infiltration i extravaserat område med antracyclin.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av levande vacciner under Dexrazoxanbehandling är kontraindicerat.		
Samtidig administrering av DMSO (dimetylsulfoxid) med Dexrazoxanbehandling rekommenderas inte.		
Samtidig användning av Fenytoin under Dexrazoxanbehandling rekommenderas inte, då fenytoinkoncentration kan minska och därmed finns ökad risk för kramper.		
I övrigt, se FASS.		
(Torde gälla båda användningar.)		

Daunorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.		
Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	
Risk för antracyclininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt som följd. Kan uppstå sent i behandlingen eller flera månader efteråt. Risken ökar med stigande kumulativ dos och vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (trolig additiv toxicitet), varför det framförallt för dessa riskgrupper bör finnas utgångsvärde på vänsterkammarfunktion (ekokardiografi eller motsvarande).		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré, kräkning vanligt. Stomatit/mucosit vanligt.		
Hudtoxicitet		
Alopeci (håravfall) vanligt, reversibelt. Utslag förekommer.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures.		
Starkt vävnadsretande		
Antracykliner skall ges via central infart.		

Fortsättning på nästa sida

Daunorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering Röd		Kyla Dexrazoxan DMSO
<p>Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).</p> <p>Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.</p> <p>Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.</p>		

Etoposidfosfat

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

Fortsättning på nästa sida

Etoposidfosfat (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 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

Protokoll: CHIP-AML22

version: 2.2

Datum: 20-10-2023

Versionsförändringar

Version 1.4

justerat kurlängden

Version 1.3

Tar bort kurintervall

Version 1.2

patientinformation

Version 1.1

Fastställd 260120 enl. proco maildialog.

Version 1.0

Regimen fastställdes.