

## Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-13665

**ADE > 1 år eller > 10 kg (induktion kur 2)**

Protokoll: CHIP-AML22

Diagnoskod: C 92

## Översikt

### Läkemedel

| Substans          | Admini-<br>strering     | Spädning                                    | Infusions-<br>tid | Grunddos/<br>admtillfälle | Beräk-<br>ningssätt | Maxdos/<br>admtillfälle | Max ack.<br>dos     |
|-------------------|-------------------------|---|-------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| 1. Metotrexat     | Intratekal<br>injektion |   |                   | Dosstege Ålder            | Dosstege<br>Ålder   |                         |                     |
| 2. Cytarabin      | Intravenös<br>infusion  | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 24 tim.           | 100 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                     |
| 3. Cytarabin      | Intravenös<br>infusion  | 100 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 100 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                     |
| 4. Dexrazoxan     | Intravenös<br>infusion  | Specialspädning                             | 15 min.           | 600 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                     |
| 5. Daunorubicin   | Intravenös<br>infusion  | 100 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 1 tim.            | 60 mg/m <sup>2</sup>      | kroppsyta           |                         | - mg/m <sup>2</sup> |
| 6. Etoposidfosfat | Intravenös<br>infusion  | 100 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 2 tim.            | 150 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                     |

### Regimbeskrivning

| Dag   | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1. Metotrexat<br>Intratekal injektion<br>Dosstege Ålder           | x1 |    |    |    |    |    |    |    |
| 2. Cytarabin<br>Intravenös infusion<br>100 mg/m <sup>2</sup>      | x1 | x1 |    |    |    |    |    |    |
| 3. Cytarabin<br>Intravenös infusion<br>100 mg/m <sup>2</sup>      |    |    | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 |
| 4. Dexrazoxan<br>Intravenös infusion<br>600 mg/m <sup>2</sup>     |    | x1 |    | x1 |    | x1 |    |    |
| 5. Daunorubicin<br>Intravenös infusion<br>60 mg/m <sup>2</sup>    |    | x1 |    | x1 |    | x1 |    |    |
| 6. Etoposidfosfat<br>Intravenös infusion<br>150 mg/m <sup>2</sup> |    |    |    |    |    | 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 en 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 Doxorubicin bör dosen Dexrazoxan reduceras (relation Doxorubicin: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.

### 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 |
|--|----------|----------------------|
| <b>CNS påverkan</b>  |          |                      |
| 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.  |          |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b>  |          |                      |
| 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.   |          |                      |
| <b>Graviditetsvarning</b>  |          |                      |
| Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.  |          |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>  |          |                      |
| 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     |
|--|------------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>  | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.   |            |                          |
| <b>Infektionsrisk</b>  |            |                          |
| Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.   |            |                          |
| <b>Tumörlyssyndrom</b>   | Urat       | Hydrering<br>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. |            |                          |
| <b>CNS påverkan</b>  |            |                          |
| 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 |
|---|----------|----------------------|
| <b>Ögonpåverkan</b><br>Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.  |          | Kortikosteroid       |
| <b>Immunologisk reaktion</b><br>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       |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).  |          |                      |

## Dexrazoxan

| Observandum   | Kontroll            | Stödjande behandling |
|---|---------------------|----------------------|
| <b>Övrigt</b><br>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.<br>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. |                     |                      |
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b><br>Anafylaktiska reaktioner rapporterade. Tidigare reaktioner mot dexrazoxan bör beaktas före administrering. (Möjliga båda användningar.)  |                     | Akutberedskap        |
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Neutropeni och trombocytopeni vanligt, kan nå grad 3-4. (Möjliga båda användningar.)   | Blodvärden          |                      |
| <b>Infektionsrisk</b><br>Infektion vanligt, feber vanligt. (Angivet båda användningar.)   | Biverkningskontroll |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>Smärta vid injektionsstället vanligt. Flebit, svullnad och rodnad vid injektionsstället förekommer. (Angivet båda användningar.)<br>Utslag förekommer (kardioprotektionsanvändning), alopeci (håravfall) förekommer (antidotanvändning).   | Biverkningskontroll |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Illamående vanligt. Kräkningar, diarré, minskad aptit och viktnedgång förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)  | Biverkningskontroll |                      |
| <b>Levertoxicitet</b><br>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       |                      |
| <b>Övrigt</b><br>Trötthet/fatigue förekommer. (Angivet båda användningar)<br>Muskelsmärter förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)<br>Elektrolytrubbningar förekommer och infusionen (antidotanvändning) innehåller kalium och natrium, se FASS, kontroll av elektrolyter.   | Elektrolyter        |                      |
| <b>Övrigt</b><br>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           |
|--|---------------|--------------------------------|
| <b>Graviditetsvarning</b><br>Dexrazoxan har mutagen effekt och skall inte ges till gravida om inte absolut nödvändigt. Fertila kvinnor och män med fertil kvinnlig partner skall använda effektiva preventivmedel upp till 6 månader efter behandling.<br>Amning ska avbrytas under behandlingen.  |               |                                |
| <b>Extravasering</b><br><b>Gul</b><br>Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).   |               |                                |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b><br>Samtidig administrering av levande vacciner under Dexrazoxanbehandling är kontraindicerat.<br>Samtidig administrering av DMSO (dimetylsulfoxid) med Dexrazoxanbehandling rekommenderas inte.<br>Samtidig användning av Fenytoin under Dexrazoxanbehandling rekommenderas inte, då fenytoinkoncentration kan minska och därmed finns ökad risk för kramper.<br>I övrigt, se FASS.<br>(Torde gälla båda användningar.)  |               |                                |
| <b>Daunorubicin</b>  |               |                                |
| Observandum  | Kontroll      | Stödjande behandling           |
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.   | Blodvärden    | Enligt lokala riktlinjer       |
| <b>Hjärttoxicitet</b><br>Risk för antracyklininducerad 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).      | Hjärtfunktion |                                |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Diarré, kräkning vanligt. Stomatit/mucosit vanligt.  |               |                                |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>Alopeci (hårfall) vanligt, reversibelt. Utslag förekommer.  |               |                                |
| <b>Tumörlyssyndrom</b>   | 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.  |               |                                |
| <b>Starkt vävnadsretande</b><br>Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.   |               |                                |
| <b>Extravasering</b><br><b>Röd</b>   |               | Kyla<br><br>Dexrazoxan<br>DMSO |
| Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).<br>Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.<br>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. |               |                                |

## Etoposidfosfat

| Observandum  | Kontroll            | Stödjande behandling     |
|--|---------------------|--------------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>  |                     |                          |
| Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.  |                     |                          |
| <b>Hematologisk toxicitet</b>  | Blodvärden          | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.   |                     |                          |
| <b>Hudtoxicitet</b>  |                     |                          |
| Hårfall/alopeci vanligt, reversibel.   |                     |                          |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>   | Biverkningskontroll | Antiemetika              |
| Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.   |                     |                          |
| <b>Övrigt</b>  |                     |                          |
| 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).  |                     |                          |
| <b>Extravasering</b>   |                     | Värme                    |
| <b>Gul</b>   |                     |                          |
| 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.   |                     |                          |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>  |                     |                          |
| 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**

patientinfo tillagd

### **Version 1.1**

Fastställd 260120 enl. proco maildialog.

### **Version 1.0**

Regimen fastställdes.