

## Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-13661

### HAM < 1 år eller < 10 kg (konsolidering)

Protokoll: CHIP-AML22

Diagnoskod: C 92

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intratekal injektion			Dosstege Ålder	Dosstege Ålder		
2. Cytarabin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	33 mg/kg	kroppsvikt		
3. Dexrazoxan	Intravenös infusion	Specialspädning	15 min.	16,7 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mitoxantron	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	0,33 mg/kg	kroppsvikt		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5
1. Metotrexat Intratekal injektion Dosstege Ålder	x1				
2. Cytarabin Intravenös infusion 33 mg/kg	x2	x2	x2		
3. Dexrazoxan Intravenös infusion 16,7 mg/m <sup>2</sup>			x1	x1	x1
4. Mitoxantron Intravenös infusion 0,33 mg/kg			x1	x1	x1

Emetogenicitet: Hög

#### Behandlingsöversikt

Se behandlingsöversikt i protokoll i CHIP-AML22

### Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**

Intervall mellan kurer enligt protokoll.

Benmärgsundersökning inför start av behandling.

Ultraljud hjärta inför start av behandling.

Kriterier för behandlingsstart: neutrofila > 0,5 och TPK > 50 och i stigande

OBS! Intrathekal trippel om primärt CNS+

Ultraljud hjärta inför start av behandling.

Valfritt om man börjar med två doser Cytarabin dag 1 eller om man ger en dos på kvällen och sedan var 12:e timme, det blir då 6:e och avslutande dosen dag 4 på morgonen.

**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.

Steroidögondroppar, 1 droppe ges i vardera ögat, 3 ggr dagligen jämt fördelat över vakna delen av dygnet, fortsätter 2 dygn efter avslutad Cytarabin infusion.

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 Mitoxantron bör dosen Dexrazoxan reduceras (relation Mitoxantron : Dexrazoxan = 1:50)

**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 Mitoxantron. Mitoxantron ska ges på 60 minuter för att få bra effekt av Dexrazoxan.

Vätskemängden som Cytarabin och Mitoxantron 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
<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 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> Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.		Kortikosteroid
<b>Immunologisk reaktion</b> 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> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Dexrazoxan

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b> 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.		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Anafylaktiska reaktioner rapporterade. Tidigare reaktioner mot dexrazoxan bör beaktas före administrering. (Möjliga båda användningar.)		Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Neutropeni och trombocytopeni vanligt, kan nå grad 3-4. (Möjliga båda användningar.)	Blodvärden	
<b>Infektionsrisk</b> Infektion vanligt, feber vanligt. (Angivet båda användningar.)	Biverkningskontroll	
<b>Hudtoxicitet</b> Smärta vid injektionsstället vanligt. Flebit, svullnad och rodnad vid injektionsstället förekommer. (Angivet båda användningar.) Utslag förekommer (kardioprotektionsanvändning), alopeci (håravfall) förekommer (antidotanvändning).	Biverkningskontroll	
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående vanligt. Kräkningar, diarré, minskad aptit och viktnedgång förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)	Biverkningskontroll	
<b>Levertoxicitet</b> 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> 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	
<b>Övrigt</b> 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> 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. Amning ska avbrytas under behandlingen.		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b> Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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.)		

## Mitoxantron

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hjärttoxicitet</b> 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 vänsterkammarmfunktion (ekokardiografi eller motsvarande).	Hjärtfunktion	
<b>Tumörlyssyndrom</b> 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<b>Starkt vävnadsretande</b> Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b> Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering. 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.		Kyla  Dexrazoxan DMSO

## Referenser

Protokoll: CHIP-AML22

version: 2.2

Datum: 20-10-2023

## Versionsförändringar

### Version 1.3

Tar bort kurintervall

### Version 1.2

patientinfo tillagd

### Version 1.1

Fastställd 260120 enl. proco maildialog.

### Version 1.0

Regimen fastställdes.