Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

Behandlingsavsikt:
RegimID: NRB-13661

HAM < 1 år eller < 10 kg (konsolidering)

Protokoll: CHIP-AML22
Kurintervall: 21 dagar

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	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	33 mg/kg	kroppsvikt		
3. Dexrazoxan	Intravenös infusion	Specialspädning	15 min.	16,7 mg/m^2	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	Ny kur dag 22
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^2			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 ≥ 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	Beräkningssätt	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 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.

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).

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 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.

Fortsättning på nästa sida

Cytarabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Ögonpåverkan		Kortikosteroid
Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.		
Immunologisk reaktion		Kortikosteroid
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.		
Extravasering **Grön**		
Klassas som 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		Akutberedskap
Anafylaktiska reaktioner rapporterade. Tidigare reaktioner mot dexrazoxan bör beaktas före administrering. (Möjligen båda användningar.)		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	
Neutropeni och trombocytopeni vanligt, kan nå grad 3-4. (Möjligen båda användningar.)		
Infektionsrisk	Biverkningskontroll	
Infektion vanligt, feber vanligt. (Angivet båda användningar.)		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	
Smärta vid injektionsstället vanligt. Flebit, svullnad och rodnad vid injektionsstället förekommer. (Angivet båda användningar.) Utslag förekommer (kardioprotektionsanvändning), alopeci (håravfall) förekommer (antidotanvändning).		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	
Illamående vanligt. Kräkningar, diarré, minskad aptit och viktnedgång förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden förekommer, oftast grad 1-2, kan nå grad 3- 4, reversibelt. Kontroll av levervärden inför administrering om redan känd leverfunktionsstörning. (Uppgift antidotanvändning.)		
Övrigt	Elektrolyter	
Trötthet/fatigue förekommer. (Angivet båda användningar) Muskelsmärtor förekommer. (Uppgift antidotanvändning.) Elektrolytrubbningar förekommer och infusionen (antidotanvändning) innehåller kalium och natrium, se FASS, kontroll av 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 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.		
Extravasering **Gul**		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av levande vacciner under Dexrazoxanbehandling är kontraindicerat.		
Samtidig administrering av DMSO (dimetylsulfoxid) med Dexrazoxanbehandling rekommenderas inte.		
Samtidig användning av Fenytoin únder 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
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	
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).		
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.		
Starkt vävnadsretande		
Antracykliner **skall** ges via central infart.		
Extravasering **Röd**		Kyla Dexrazoxan DMSO
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.		

Referenser

Protokoll: CHIP-AML22
version: 2.2
Datum: 20-10-2023

Versionsförändringar

Version 1.1
Fastställd 260120 enl. proco maildialog.

Version 1.0
Regimen fastställdes.