

Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-13450

MEC < 1 år eller < 10 kg (Induktion standard arm)

Protokoll: CHIP-AML22

Diagnoskod: C 92

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusions-tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposidfosfat	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	5 mg/kg	kroppsvikt		
2. Metotrexat	Intratekal injektion			Dosstege Ålder	Dosstege Ålder		
3. Dexrazoxan	Intravenös infusion	Specialspädning	15 min.	8,3 mg/kg	kroppsvikt		
4. Mitoxantron	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	0,17 mg/kg	kroppsvikt		
5. Cytarabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	12 tim.	6,7 mg/kg	kroppsvikt		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Etoposidfosfat Intravenös infusion 5 mg/kg	x1	x1	x1	x1	x1							
2. Metotrexat Intratekal injektion Dosstege Ålder						x1						
3. Dexrazoxan Intravenös infusion 8,3 mg/kg						x1	x1	x1	x1	x1		
4. Mitoxantron Intravenös infusion 0,17 mg/kg						x1	x1	x1	x1	x1		
5. Cytarabin Intravenös infusion 6,7 mg/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Se behandlingsöversikt i protokoll CHIP-AML22

Kuren kan med fördel byggas i 2 delar (i det digitala ordinationssystemet) då dag 1-5 är lika för alla och dag 6-12 kan det bli aktuellt med Gemtuzumabozogamin (GO) i studie arm.

Om patienten har CNS engagemang ges it trippel istället för bara it Mtx

Obs denna regim är för barn under 1 år eller mindre än 10 kg.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kuren startar oavsett blodvärden.

Blodprover före start: Blodstatus inkl neutrofila, CRP, ALAT, ASAT, Bilirubin, Kalium, Natrium, Kreatinin, CystC, PK, APTT, Fibrin, D-Dimer, Fibrinogen, Fosfat, Urat, Calcium, LD, iohexolclearance, virusserologier

Ultraljud hjärta (innan mitoxantron ges dag 6)

Intervall mellan kurer enligt protokoll.

Villkor och kontroller för administration

Risk för tumörlöslighet samt koagulopatier: regelbundna blodprovskontroller enl ordination

Om stort cellsönderfall och förhöjt urat kan det bli aktuellt att ge pat Rasburikas (Fastutec)

Stöddropp: Plasmalyte 100 ml/kg/dygn initialt, kan minskas till 75 ml/kg/dygn och avslutas när TLS (Tumörlöslighet syndrom) ej föreligger längre. När stöddropp ges mäts urinmängd var 6:e timme och inj Furix kan behöva ges.

Ordinera PJP + svamp-profylax, samt ev virus-profylax

Anvisningar för ordination

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

Tillägg av Rasburikas (Fasturtec) vid förhöjt urat

Om Metotrexat intratekalt givits dag 0-1, ska man ej ge ny dos dag 6.

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.

Dosstegar

Metotrexat intratekalt, 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

Etoposidfosfat

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	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hudtoxicitet		
Hårfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.		
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		Värme
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.		
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.		

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 bensmärta, 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.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande 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 fostermisbildningar 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).		

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. (Möjliga 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.)		

Fortsättning på nästa sida

Dexrazoxan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 antidot användning.)		
Övrigt	Elektrolyter	
Trötthet/fatigue förekommer. (Angivet båda användningar)		
Muskelsmärta förekommer. (Uppgift antidot användning.)		
Elektrolytrubbningar förekommer och infusionen (antidot användning) 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.)		
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 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
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).		
Tumörllyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörllyssyndrom 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.		

Fortsättning på nästa sida

Mitoxantron (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>		

Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.</p>		
<p>Infektionsrisk Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.</p>		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
Ögonpåverkan		Kortikosteroid
<p>Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.</p>		
Immunologisk reaktion		Kortikosteroid
<p>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.</p>		
<p>Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).</p>		

Referenser

Protokoll: CHIP-AML22

version: 2.2

Datum: 20-10-2023

Versionsförändringar

Version 1.5

Tar bort kurintervall

Version 1.4

patientinfo

Version 1.3

Förtydligat "specialspädning"

Version 1.2

Dexrazoxan späds med "specialspädning"

Version 1.1

justerat Plasmalyte ordination till ml/kg

Version 1.0

Regimen fastställdes.