

## Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-13447

### MEC > 1 år eller > 10 kg (Induktion standard arm)

Protokoll: CHIP-AML22

Diagnoskod: C 92

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposidfosfat	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	150 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Metotrexat	Intratekal injektion			Dosstege Ålder	Dosstege Ålder		
3. Dexrazoxan	Intravenös infusion	Specialspädning	15 min.	250 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mitoxantron	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	5 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	12 tim.	200 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Etoposidfosfat Intravenös infusion 150 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1							
2. Metotrexat Intratekal injektion Dosstege Ålder						x1						
3. Dexrazoxan Intravenös infusion 250 mg/m <sup>2</sup>						x1	x1	x1	x1	x1		
4. Mitoxantron Intravenös infusion 5 mg/m <sup>2</sup>						x1	x1	x1	x1	x1		
5. Cytarabin Intravenös infusion 200 mg/m <sup>2</sup>						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

### 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 tumörlös (TLS) samt koagulopati: regelbundna blodprovskontroller enl ordination

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

Stöddropp: Plasmalyte 3000 ml/m<sup>2</sup>/dygn initialt, kan minskas till 2000 ml/m<sup>2</sup>/dygn och avslutas när TLS (Tumörlös syndrom) ej föreligger längre. När stöddropp ges (3000 ml/m<sup>2</sup>/d) mäts urinmängd var 6:e timme och inj Furix kan behöva ges. Urinmätning och Furix behövs ej när stöddroppet består av 2000 ml/m<sup>2</sup>/dygn.

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 Mitroxantron bör dosen Dexrazoxan reduceras (relation Mitroxantron : 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 Mitroxantron. Mitroxantron 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
<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.		

## 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 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
<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 fostermisbildningar 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).		

## 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 spädninginstruktioner. 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>		Akutberedskap
Anafylaktiska reaktioner rapporterade. Tidigare reaktioner mot dexrazoxan bör beaktas före administrering. (Möjliga båda användningar.)		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	
Neutropeni och trombocytopeni vanligt, kan nå grad 3-4. (Möjliga båda användningar.)		
<b>Infektionsrisk</b>	Biverkningskontroll	
Infektion vanligt, feber vanligt. (Angivet båda användningar.)		
<b>Hudtoxicitet</b>	Biverkningskontroll	
Smärta vid injektionsstället vanligt. Flebit, svullnad och rodnad vid injektionsstället förekommer. (Angivet båda användningar.) Utslag förekommer (kardioprotektionsanvändning), alopeci (håravfall) förekommer (antidotanvändning).		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	
Illamående vanligt. Kräkningar, diarré, minskad aptit och viktnedgång förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)		

Fortsättning på nästa sida

## Dexrazoxan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Levertoxicitet</b>	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.)		
<b>Övrigt</b>	Elektrolyter	
Trötthet/fatigue förekommer. (Angivet båda användningar)		
Muskelsmärter förekommer. (Uppgift antidotanvändning.)		
Elektrolytrubbningar förekommer och infusionen (antidotanvändning) innehåller kalium och natrium, se FASS, kontroll av elektrolyter.		
<b>Övrigt</b>		
Risk för sekundära maligniteter omnämns i metaanalys vara antydd förhöjd vid dexrazoxan-användning som kardioprotektion hos barn. Se referens. (Kardioprotektionsanvändning.)		
<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.)		
<b>Mitoxantron</b>		
<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	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).		
<b>Tumörllyssyndrom</b>	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.		
<b>Starkt vävnadsretande</b>		
Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		

Fortsättning på nästa sida

## Mitoxantron (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b>		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
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.</p>		
<p><b>Infektionsrisk</b> Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.</p>		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	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><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.</p>		
<b>Ögonpåverkan</b>		Kortikosteroid
<p>Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.</p>		
<b>Immunologisk reaktion</b>		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><b>Extravasering</b> <b>Grön</b> 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/m<sup>2</sup>

**Version 1.0**

Regimen fastställdes.