Antitumoral barnregim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-13448

MEC + GO < 1 år eller < 10 kg (Induktion experimentell 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	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		
6. Gemtuzumabozogamicin	Intravenös infusion	Ingen spädning	2 tim.	0,1 mg/kg	kroppsvikt	5 mg	

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
6. Gemtuzumabozogamicin Intravenös infusion 0,1 mg/kg								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, iohexolclearence, virusserologier

Ultraljud hjärta (innan mitoxantron ges dag 6)

Intervall mellan kurer enligt protokoll.

Gemtuzumab ges max 1 ampull/vial per tillfälle. (Praktiskt är då maxdosen 4,5 mg)

Villkor och kontroller för administration
Risk för tumörlys 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 (Tumorlys 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 föhöjt urat

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

GO (Gemtuzumabozogamicin) kan ges en dag tidigare eller senare, men intervallet mellan dos 1 och 2 skall vara 3 dagar.

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	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

Etoposidfosfat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap

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

Håravfall/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

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 clearence.

Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.

Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. 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 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).

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.)

Fortsättning på nästa sida

Dexrazoxan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

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.)

Graviditetsvarning

Dexrazoxan osäker mutagen effekt och skall inte ges till gravida om inte nödvändigt. Fertila kvinnor och män med fertil kvinnlig partner skall använda effektiva preventivmedel upp till 6 månader efter behandling.

Amning ska göras uppehåll under behandlingen. Osäkerhet hur långt uppehåll.

Extravasering
Gul

Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Anses kunna ges via PVK. Vävnadsretande i form av risk flebit, lokal smärta.

Endast iv administrering, inte lokal infiltration i extravaserat område med antracyklin.

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).

Fortsättning på nästa sida

Mitoxantron (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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.

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.

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

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Gemtuzumabozogamicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Rapporter finns om infusionsrelaterade reaktioner inklusive anafylaxi. Premedicinering med kortikosteroid, antihistamin och paracetamol.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Ökad infektionsrisk.		
Övrigt	Monitorering	
Trombocytopeni mycket vanligt. Ökad blödningsrisk.		
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.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	
Illamående, kräkningar mycket vanligt. Diarré, buksmärtor, förstoppning och stomatit vanligt. Dyspepsi förekommer.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden vanligt. Leversvikt och venocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS) har rapporterats. Viss ökad risk hos vuxna med monoterapi, eller patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion. Kontroll av levervärden. Eventuellt uppskjuten eller avbruten behandling, se FASS.		
Hudtoxicitet		
Utslag vanligt, klåda förekommer.		
Övrigt		
Trötthet och huvudvärk vanligt. Hjärtklappning förekommer.		
Extravasering **Gul**		Kyla
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		

Referenser

Protokoll: CHIP-AML22

version: 2.2

Datum: 20-10-2023

Versionsförändringar

Version 1.5

Tar bort kurintervall

Version 1.4

Förtydligat "specialspädning"

Version 1.3
Dexrazoxan späds med "specialspädning"

Version 1.2
justerat Plasmalyte ordination till ml/kg

Version 1.1
rättning stavning

Version 1.0
Regimen fastställdes.