Antitumoral barnregim - Sarkom

RegimID: NRB-12564

VDC+Dexrazoxan

Protokoll: iEuroEwing
Diagnoskod: C40, C41, C49
Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Vinkristin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	15 min.	2 mg/m^2	kroppsyta	2 mg	
2. Mesna	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	500 mg/m^2	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös infusion	Plasmalyte Volymstege Kroppsyta	Volymstege Kroppsyta	1500 mg/m^2	kroppsyta		
4. Dexrazoxan	Intravenös infusion	Specialspädning	15 min.	375 mg/m^2	kroppsyta		
5. Doxorubicin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	37,5 mg/m^2	kroppsyta		- mg/m^2
6. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	1200 mg/m^2	kroppsyta		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	Ny kur dag 15
1. Vinkristin Intravenös infusion 2 mg/m^2	x1		
2. Mesna Intravenös injektion 500 mg/m^2	x1		
3. Mesna Intravenös infusion 1500 mg/m^2	x1		
4. Dexrazoxan Intravenös infusion 375 mg/m^2	x1	x1	
5. Doxorubicin Intravenös infusion 37,5 mg/m^2	x1	x1	
6. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m^2	x1		

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Se behandlingsöversikt i protokoll iEuroEwing

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kriterier för behandlingsstart neutrofila $\geq$ 0,75 och TPK $\geq$ 75.

Intervall mellan kurer enligt protokoll.

VDC/IE ges med 14-dagars intervall.

Villkor och kontroller för administration
Mesna 750 mg tillsätts i 1000 ml Plasmalyte för att få Mesna 1500 mg/m^2 i Plasmalyte 2000 ml/m^2/dygn

Anvisningar för ordination
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.

Profylaktiskt G-CSF rekommenderas i protokollet.

Dosjustering rekommendation
Vid dosreduktion av Doxorubicin bör dosen Dexrazoxan reduceras (relation Doxorubicin:Dexrazoxan = 1:10)

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

Volymstegar
Plasmalyte-Mesna, Parameter: Kroppsyta (m2)

Från och med	Till (mindre än)	Grundvolym	Beräkningssätt	Enhet	Infusionstid
0 m2	2,5 m2	2000	kroppsyta	ml/m^2	24 tim.

Biverkningar

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.		

Fortsättning på nästa sida

Vinkristin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Starkt vävnadsretande		
Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
Extravasering **Röd**		Värme Hyaluronidas
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infart rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Interaktionsbenägen substans		
Metaboliseras via CYP3A. Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem. Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
Hudtoxicitet		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
Gastrointestinal påverkan		
Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
Övrigt		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt. Värmevallning vanligt. Muskel- och ledvärk förekommer.		

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
Hudtoxicitet		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
Gastrointestinal påverkan		
Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
Övrigt		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt. Värmevallning vanligt. Muskel- och ledvärk förekommer.		

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.)

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.

Fortsättning på nästa sida

Dexrazoxan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

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.)

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	

Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m2 bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.

Gastrointestinal påverkan

Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.

Levertoxicitet	Leverfunktion	

Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.

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.

Cyklofosfamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna

Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosfamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m2. Barn har angett doser över 1 g/m2 som behov av Mesna profylax.

Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika

Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.

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.

Hudtoxicitet

Alopeci (håravfall) förekommer.

Interaktionsbenägen substans

Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämmad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.

Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

Extravasering

Grön

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

Referenser

Protokoll: iEuroEwing

version: 1,5

datum: 09-08-2024

Versionsförändringar

Version 1.11

Uppdaterat med "specialspädning" för Dexrazoxan.

Version 1.10

Justerar för tydligare schema

Version 1.9
Kurintervall tillagt

Version 1.8
Kurlängd tillagd

Version 1.7
ändrat till test

Version 1.6
patientinfo

Version 1.5
Tog bort patientinfo för test.

Version 1.4
Test patientinfo

Version 1.3
Bytt till ny basfakta Dexrazoxane.

Version 1.2
Uppgift om kurintervall tas bort. Intervall och kurer framgår i protokollet.

Version 1.1
Regimen granskad och godkänd av EKTO. 6/5 2025

Version 1.0
Regimen fastställdes.