

Antitumoral regim - Akut myeloisk leukemi

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

(AML)

APL: Underhållsbehandling, kur 1-6, enligt

RegimID: NRB-2558

AIDA-protokoll

Kurintervall: 106 dagar

Översikt**Läkemedel**

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkn- ingssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Merkaptopurinmonohydrat	Peroral tablett			50 mg/m ²	kroppsyta		
2. Metotrexat	Peroral tablett			15 mg/m ²	kroppsyta		
3. Tretinoin	Peroral kapsel			22,5 mg/m ²	kroppsyta		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 50 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
2. Metotrexat Peroral tablett 15 mg/m ²			x1							x1							x1				
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m ²																					

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
1. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 50 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
2. Metotrexat Peroral tablett 15 mg/m ²			x1							x1							x1				
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m ²																					

Dag	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
1. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 50 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
2. Metotrexat Peroral tablett 15 mg/m ²			x1							x1							x1				
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m ²																					

Dag	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
1. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 50 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
2. Metotrexat Peroral tablett 15 mg/m ²			x1						x1								x1				
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m ²																					

Dag	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
1. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 50 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1														
2. Metotrexat Peroral tablett 15 mg/m ²			x1																		
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m ²								x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2

Dag	Ny kur dag
	106 107
1. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 50 mg/m ²	
2. Metotrexat Peroral tablett 15 mg/m ²	
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m ²	x2

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt

Underhållsbehandling enligt AIDA-protokoll. Sammanlagt ges dessa 6 kurer + en avslutande kur där Tretionin (ATRA) ej ingår. Se Vårdprogram Akut myeloisk leukemi (AML).

Anvisningar för regimen

Merkaptopurinmonohydrat

Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Metotrexat

Dosering i förhållande till måltid: Tas minst en timme före eller två timmar efter måltid

Anvisningar för ordination

Kontroll av blod- och leverstatus görs kontinuerligt under hela behandlingen.

Benmärgsundersökningar inklusive MRD-analys med qRT-PCR för PML-RARA görs var 3:e månad under det första året. Därefter var 6:e månad under andra och tredje året.

Merkaptopurin - Avrunda dosen uppåt till jämnt 10 mg.

Metotrexat - ges en dag/vecka. Peroral dos kan bytas mot intravenös dos i samma mängd.

Tretionin - Avrunda dosen uppåt till jämnt 10 mg.

Dosjustering rekommendation*Hematologi*

LPK > 3,5 - Fulldos Merkaptopurin och Metotrexat.

LPK 2,5-3,5 - Halv dos Merkaptopurin och Metotrexat.

LPK < 2,5 - Temporär utsättning.

Leverpåverkan

Om ASAT och/eller ALAT > 3 gånger övre referensvärdet, alternativt bilirubin > 1,5 gånger övre referensvärdet, sätt ut Merkaptopurin och Metotrexat.

Invänta normalisering av levervärdena, återstart på lägre doser.

Om leverpåverkan kvarstår avsluta Merkaptopurin helt och byt till Cytarabin 10 mg/m² x 2 subkutant, dag 1-10, 31-40, 61-70 i varje kur, se Vårdprogrammet.

Övrig information

Tretionin = ATRA, All-trans retinoic acid. Licenspreparat Vesanoïd finns.

Biverkningar**Merkaptopurinmonohydrat**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Brist eller reducerad effekt av enzymet TPMT (Thiopurin Metyl transferas) kan kräva lägre dos av Merkaptopurin.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Hyperurikemi 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. Observera att vid samtidig behandling med Allopurinol bör dosen av Merkaptopurin reduceras betydligt, se FASS. Vid behov kan antidoten Rasburikas (Fasturtec) ges.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda leverprover förekommer. Hyperbilirubinemi förekommer. Kontinuerlig kontroll av leverprover.		
Gastrointestinal påverkan		
Illamående, kräkningar förekommer. Stomatit och pankreatit finns rapporterat.		
Endokrinologi	Monitorering	
Hypoglykemi. Hos barn relativt vanligt, framför allt hypoglykemi på morgonen. Kan innebära behov av byte av administrationstid från kväll till tidigare tidpunkt.		
Hudtoxicitet		
Hudutslag förekommer. Solkänslighet kan finnas.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av mjölkprodukter och merkaptopurin bör undvikas. Mjölkprodukter innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar merkaptopurin och som därför kan leda till minskade plasmakoncentrationer av merkaptopurin vid samtidig administrering.		
Samtidig administrering av xantinoxidashämmare med merkaptopurin medför risk för minskad metabolism av merkaptopurin och således ökade koncentrationer och effekter inklusive biverkningar. (Exempel på xantinoxidashämmare är: allopurinol, oxipurinol och tiopurinol.)		
Samtidig administrering av warfarin med merkaptopurin kan leda till minskad effekt hos warfarin genom inducering av metabolismen av warfarin. Följ INR noga.		
Samtidig administrering av fenytoin med merkaptopurin kan leda till minskad intestinal absorption av fenytoin. Följ koncentration av fenytoin noga.		
Samtidig administrering av aminosalicylatderivat med merkaptopurin kan innebära behov av lägre doser av merkaptopurin, då aminosalicylatderivat hämmar enzymet TPMT och därmed finns risk för minskad nedbrytning av merkaptopurin. (Exempel på aminosalicylatderivat är: olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin.)		
Samtidig administrering av metotrexat och merkaptopurin medför behov av eventuell dosjustering av merkaptopurin och noga kontroll av hematologisk toxicitet, se FASS.		
Samtidig administrering av infliximab och merkaptopurin ger risk för ökning av hematologisk toxicitet, se FASS.		
Samtidig administrering av ribavirin och merkaptopurin rekommenderas ej, pga risk för ökad hematologisk toxicitet med svår benmärgssuppression, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

Merkaptopurinmonohydrat (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Metotrexat****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Hematologisk toxicitet**

Blodvärden

Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Infektionsrisk

Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.

Slemhinnetoxicitet

Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.

Gastrointestinal påverkan

Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.

Levertoxicitet

Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymmer förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.

Njurtoxicitet

Njurfunktion

Njurfunktion bör kontrolleras före behandlingsstart och under behandling.

Om höga doser (>100 mg) se basfakta för intravenös infusion om hantering av risk för njursvikt.

Andningsvägar

Interstiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.

Vätskeretention

Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.

Hudtoxicitet

Utslag, klåda förekommer. Fototoxicitet finns rapporterats, ovanligt. Strålningsdermatit och solbränna kan återaktiveras. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterats 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 ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.

Samtidig administrering av icke steroidal 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).

Tretinoin**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Hematologisk toxicitet**

APL differentieringssyndrom (eller vitamin A-syra-APL) vanligt. (Fever, dyspné, ökad vikt, lunginfiltrat och pleurala eller perikardiella utgjutningar, hypotension, ödem, leversvikt, njursvikt eller multiorgansvikt, med eller utan leukocytos.) Syndromet kan vara dödligt. Vid första tecken på syndrom, ge högdossteroider.

Snabbt utvecklad hyperleukocytos vanligt.

Hjärttoxicitet

Arytmi angiven som vanlig, men knäpphändiga uppgifter om sort och svårighetsgrad.

Fortsättning på nästa sida

Tretinoin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan Huvudvärk vanligt. Yrsel, parestesi (domning), konfusion, oro/ångest, depression och insomningssvårigheter förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Torra slemhinnor mycket vanligt. Illamående, kräkning, buksmärtor och nedsatt aptit vanliga. Diarré och förstoppning förekommer.		
Hudtoxicitet Utslag, klåda, alopeci (håravfall) och svettning vanligt.		
Ögonpåverkan Synpåverkan vanlig.		
Hörselpåverkan Hörselpåverkan vanlig.		
Andningsvägar Övre luftvägssymtom vanliga, respiratorisk svikt och astma förekommer.		
Övrigt Hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemia vanligt, reversibelt efter avslutad behandling. Bensmärta vanligt.		
Interaktionsbenägen substans Tretinoin skall ej administreras samtidigt med Tetracykliner, då det finns en liten ökad risk för ökat intrakraniellt tryck för både Tretinoin och Tetracyklin enskilda och samtidig administration kan innebära ökad risk för detta. Tretinoin skall ej administreras samtidigt med Vitamin A, då hypervitaminos A symtom skulle kunna förvärras.		
Tromboembolism Ökad risk för tromboembolism under behandlingens första månad, varför försiktighet skall iakttas vid samtidig behandling med anti-fibrinolytiska läkemedel.		