

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-2585

## IKE polikliniskt (Etoposid-Ifosfamid-Karboplatin)

Diagnoskod: C81-C86

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposidfosfat	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Karboplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	30 min.	5 x (GFR+25) mg	njurfunktion (AUC Calvert)		
3. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1650 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mesna	Intravenös infusion		2 tim.	1650 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Mesna	Peroral tablett			2000 mg	standarddos		
6. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Ny kur dag 22
1. Etoposidfosfat Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																			
2. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																					
3. Ifosfamid Intravenös infusion 1650 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																			
4. Mesna Intravenös infusion 1650 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																			
5. Mesna Peroral tablett 2000 mg	x2	x2	x2																			
6. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg					x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1										

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Kurintervall 14 till 21 dagar.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**

Pneumocystis profylax: Trimetoprim-sulfonamid 160 mg/800 mg 1 x1, måndag, onsdag och fredag eller 1 x 2 måndag, torsdag. Alternativt styrkan 80 mg/400 mg 1x1 dagligen. Ges under hela behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling, eller enligt lokala rutiner.

Herpesprofylax rekommenderas för äldre (> 60 år): Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Kontroll av blod-, lever och elektrolytstatus med clearance (Cystatin C, Iohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

**Anvisningar för ordination**

Blodstatus, inkl neutrofila

*Karboplatin*: Dosering av totaldos enligt Calverts formel:  $AUC \times (GFR+25)$ . Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på <https://egfr.se/> För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

*Mesna*, dos 1 per dag, ges blandat i samma infusion som Ifosamid.

Mesna, dos 2-3 per dag ges peroralt, 2 respektive 6 timmar efter avslutad Ifosamid-infusion.

*Etoposidfosfat* - Angiven grunddos motsvarar samma dos Etoposid, dvs ingen omräkning ska göras.

**Dosjustering rekommendation**

Vid lågt S-Albumin <30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75 %.

**Övrig information**

Ifosamid och mesna är blandbart i samma infusion, se FASS.

**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**

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**

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.

Fortsättning på nästa sida

**Etoposidfosfat (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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.		

**Karboplatin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.		
Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Vid gynekologisk cancerbehandling överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.		
Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	
Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.		
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
Perifer neuropati förekommer, oftast mild vid konventionella doser. Symtom mestadels beskrivet som parestesi och minskade djupa senreflexer. Ökad risk hos patienter >65 år och hos dem som tidigare behandlats med Cisplatin.		
<b>Hög emetogenicitet</b>		
Vid AUC 4 eller mer.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Gul</b>		
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning.		
Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom.		
Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej.		
Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramper eller ökad risk för toxicitet.		
Samtidig administrering av diuretika inklusive loopdiuretika och andra nefrotoxiska eller ototoxiska substanser vid Karboplatinbehandling ska ske med försiktighet, risk för ökad eller förvärrad toxicitet, se FASS.		

**Ifosfamid**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		

Fortsättning på nästa sida

**Ifosfamid (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>CNS påverkan</b> Encefalopati vanligt, (symtom så som förvirring, somnolens, koma, hallucination, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och kramper) oftast reversibel, avklingar inom 48 till 72 timmar efter avslutad behandling. Avbryt eventuell pågående infusion. Metylenblått (metyltioninium) kan ges för att påskynda symtomavklingandet och kan övervägas som profylax vid kommande kurer. Dos vuxna 1-2 mg/kg, kan upprepas, se FASS, (behandling oftast ej > 24 h och max kumulativ dos 7mg/kg) barn 1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.	Monitorering	Metylenblått
<b>Cystit</b>	Monitorering	Hydrering Mesna
Hemorragisk cystit mycket vanlig, kan bli allvarlig. Dosberoende. Enstaka hög dos större risk än fraktionerad dos. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram/behandlingsprotokoll.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	
Njurtoxicitet finns rapporterat, glomerulära eller tubulära skador, kan bli allvarliga. Ökad risk vid höga kumulativa doser, redan befintlig njursvikt, pågående eller tidigare nefrotoxiska substanser. Följ njurvården i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	Elektrolyter	
Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Alopeci (håravfall) mycket vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Ifosfamid metaboliseras via CYP450 systemet.		
Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av metaboliter som är cytotoxiska eller har andra toxiciteter. (Exempel på CYP450-inducerare är: karbamazepin, kortikosteroider, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, bensodiazepin och Johannesört.)		
Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-hämmare (särskilt CYP3A4- och CYP2B6-hämmare) kan minska aktivering och metabolisering av Ifosfamid och därmed påverka effekten. CYP3A4-hämmare kan även ge ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med nefrotoxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, flukonazol, itraconazol, proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir) och makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin).)		
Samtidig administrering av Ifosfamid och disulfiram kan ge ökad ökad koncentration av cytotoxiska metaboliter.		
I övrigt finns ett antal möjliga farmakodynamiska interaktioner angivna, se FASS.		
(Här endast några exempel på sådana interaktioner vid samtidig administrering:		
ACE hämmare - kan orsaka leukopeni		
Kumarinderivat - kan ge ytterligare förhöjda INR		
Cisplatin - inducerad hörselnedsättning kan förvärras		
Tamoxifen - risk för tromboembolisk sjukdom kan öka.)		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Mesna**

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

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

Filgrastim Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Andningsvägar</b> Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssvikt (ARDS).		
<b>Smärta</b> Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		Paracetamol
<b>Övrigt</b> Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Mjältraktur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

## Referenser

### Hertzberg et al. Outpatient ICE

Hertzberg, Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma; Ann Oncol. 2006 May;17 Suppl 4:iv25-30.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdj995>

### Kalkylator för beräkning av eGFR

<https://egfr.se/>

<https://egfr.se/>

## Versionsförändringar

### Version 1.10

Spädningsvätska för Karboplatin ändrad till 250 ml glukos för likriktning över diagnoser.

### Version 1.9

Uppdaterat under anvisning för ordination om Karboplatin samt uppdaterat referens och länk.

### Version 1.8

Uppdaterat referenslänk.

### Version 1.7

Anvisningar för ordination - förtydligande kring dos Etoposidfosfat och Etoposid. Se FASS, Etopofos, Innehåll.

### Version 1.6

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad.

**Version 1.5**

Lagt till patientinfo

**Version 1.4**

En extra mening om kontroll av blodstatus osv borttagen.

**Version 1.3**

Villkor för start av regimen - lagt till info om profylax pneumocystis och rekommendation profylax herpes. Kontroll av blodstatus osv.

**Version 1.2**

Administrationsschemat - rättat tid för när den 3:e dosen av Mesna ska ges till 6 timmar, tidigare angavs 4 timmar.

**Version 1.1**

Dosreduktion rekommendation - lagt till: Vid lågt S-Albumin <30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75 %.