Antitumoral regim - Sarkom

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ
RegimID: NRB-9132

# CWS 2014 - I2VA, kur 3 och 4
(Ifosfamid-Vinkristin-Daktinomycin)
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

## Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräkningssätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Ifosfamid | Intravenös infusion | 1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 3 tim. | 3000 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 2. Mesna | Intravenös injektion | Ingen spädning | 3 min. | 600 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 3. Vinkristin | Intravenös infusion | 100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 1,5 mg/m$^2$ | kroppsyta | 2 mg | |
| 4. Daktinomycin | Intravenös infusion | 50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 15 min. | 1,5 mg/m$^2$ | kroppsyta | 2 mg | |
| 5. Pegfilgrastim | Subkutan injektion | | | 6 mg | standarddos | | |

## 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. Ifosfamid<br>Intravenös infusion<br>3000 mg/m$^2$ | x1 | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Mesna<br>Intravenös injektion<br>600 mg/m$^2$ | x4 | x4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Vinkristin<br>Intravenös infusion<br>1,5 mg/m$^2$ | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Daktinomycin<br>Intravenös infusion<br>1,5 mg/m$^2$ | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Pegfilgrastim<br>Subkutan injektion<br>6 mg | | | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Emetogenicitet:** Hög

**Behandlingsöversikt**
Mjukdelssarkom. Ges omväxlande med andra CWS-regimer enligt behandlingsschema i referensen.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och kreatinin. Vid behov kontrolleras njurclearance, antingen eGFR baserat på kreatinin och cystatin C (www.eGFR.se) eller iohexolclearance (eller motsvarande).

**Villkor och kontroller för administration**

*Daktinomycin* - Starkt vävnadsretande- central infart rekommenderas.

*Ifosfamid* - Hematuristicka dagligen när Ifosfamid ges. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Viktkontroll dagligen. Vid viktuppgång på mer än 2 kg, ge Furosemid 20-40 mg i.v.

**Anvisningar för ordination**

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila. För behandlingsstart neutrofila >1,0, TPK >100 och LPK >1,5.

Kontroll behandlingsdygnen av ASAT, ALAT, kreatinin, Mg, Ca, Na, K. När Ifosfamid ges kontrolleras också base-excess. Om metabolisk acidos korrigera med 60 mmol Natriumbikarbonat.

*Mesna*, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges intravenöst 4, 8 och 12 timmar efter avslutad infusion. Om det ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges 2, 6 och 10 timmar efter avslutad infusion.

*Hydrering* - dag 1-2 ges 2000 mL Natriumklorid 9 mg/mL/dygn.

*Daktinomycin* - ges ej under eller i anslutning till radioterapi.

*Peg-filgrastim* 6 mg subkutant ges dag 3, tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

**Dosjustering rekommendation**

Vid neutrofila <1,0, TPK <100 och LPK <1,0 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om neutropen feber (neutrofila < 0,5) dosreduceras i följande kur: Ifosfamid och Mesna 75 %.

Om trots dosreduktion neutropen feber: Ifosfamid och Mesna 50 %.

Om kreatininstegring > 120 mikromol/L: Ifosfamid och Mesna 75 %.

Om kvarstående kreatininstegring: Ifosfamid och Mesna 0%.

Om perifer neuropati > grad 3: Vinkristin

**Antiemetika**

Förslag enligt stöddokument::
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-2d/(2 dgr)

**Övrig information**

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

# Biverkningar

## Ifosfamid

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **CNS påverkan** | Monitorering | Metylenblått |
| 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) barn1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma. | | |
| **Cystit** | Monitorering | Hydrering<br>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. | | |
| **Njurtoxicitet** | 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 njurvärden i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll. | | |
| **Hjärttoxicitet** | Elektrolyter | |
| Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Ifosfamid (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hudtoxicitet**<br>Alopeci (håravfall) mycket vanligt. | | |
| **Gastrointestinal påverkan**<br>Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer. | | |
| **Interaktionsbenägen substans**<br>Ifosfamid metaboliseras via CYP450 systemet.<br>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.)<br>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, itrakonazol, proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir) och makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin).)<br>Samtidig administrering av Ifosfamid och disulfiram kan ge ökad ökad koncentration av cytotoxiska metaboliter.<br>I övrigt finns ett antal möjliga farmakodynamiska interaktioner angivna, se FASS.<br>(Här endast några exempel på sådana interaktioner vid samtidig administrering:<br>ACE hämmare - kan orsaka leukopeni<br>Kumarinderivat - kan ge ytterligare förhöjda INR<br>Cisplatin - inducerad hörselnedsättning kan förvärras<br>Tamoxifen - risk för tromboembolisk sjukdom kan öka.) | | |
| **Extravasering**<br>**Grön**<br>Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). | | |

## Mesna

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

## Vinkristin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi**<br>Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin. | | Akutberedskap |
| **Gastrointestinal påverkan**<br>Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder. | | |
| **Neuropati**<br>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. | Biverkningskontroll | |
| **Starkt vävnadsretande**<br>Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Vinkristin (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Extravasering**<br>**Röd** | | Värme<br><br>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.

## Daktinomycin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

**Slemhinnetoxicitet**
Stomatit, faryngit, esofagit, gastrointestinala ulcerationer, proktit.

| | | |
|---|---|---|
| **Gastrointestinal påverkan** | Biverkningskontroll | Antiemetika |

Illamående, kräkning, buksmärta, diarré och anorexi/viktnedgång.

| | | |
|---|---|---|
| **Levertoxicitet** | Leverfunktion<br>Vikt | |

Förhöjda levervärden. Ascites. Leverförstoring. Leversvikt, med fallrapport om dödsfall. Enstaka rapporter om veno-ocklusiv sjukdom/VOD (SOS/sinusoidal obstructive syndrome) med risk för multi-organ svikt som följd. Symptom inkluderar leverförstoring, buksmärta, buksvullnad, tecken på portahypertension (ascites, ödem och varicer) och eventuellt gulsot. Kontroll av levervärden före och under behandlingen.

**Hudtoxicitet**
Reversibel alopeci. Acne. Erytema multiforme. Tidigare strålinducerat erytemområde kan återaktiveras eller hyperpigmenteras av Daktinomycin.

**Starkt vävnadsretande**
Nekros och sårbildning vid extravasering. Endast intravenös administrering.

| | | |
|---|---|---|
| **Extravasering**<br>**Röd** | | Kyla |

Klassas som vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande.

Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet.

Central infart rekommenderas.

Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

**Övrigt**
Daktinomycin kan potentiera strålbehandlingseffekt. Dosreduktionsbehov om kombination Daktinomycin och strålbehandling. Risk för ökade biverkningar vid kombination, framför allt om strålbehandlingsfält inkluderar mucosa. Om strålbehandlad högersidig Wilms tumor, undvik Daktinomycin under 2 månader - för att ej öka risk för levertoxicitet.

## Pegfilgrastim

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|

**Andningsvägar**
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 andnödssyndrom (ARDS).

| | |
|---|---|
| **Smärta**<br>Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig | Paracetamol |

Fortsättning på nästa sida

### Pegfilgrastim (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Övrigt** | | |
| Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. | | |
| Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. | | |
| Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk | | |
| Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning. | | |

## Referenser

CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults.

Version 1.6.1. from 24.05.2014

## Versionsförändringar

**Version 2.5**
antiemetika

**Version 2.4**
Tagit bort att mesna dosred vid >grad 3, det är redan nollat vid kvarstående kreastegring

**Version 2.3**
Dosjustering neutrofila <1,0

**Version 2.2**
Dosjustering: Ändra LPK till 1,5 neutrofiler till 1,0. Om neuropati Ifosfamid ändrat till Vinkristin

**Version 2.1**
Lagt till patientinformationen

**Version 2.0**
Regimbeskrivning - ersatt filgrastim med pegfilgrastim som ges dag 3.