Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-8180

# Euroboss I - Metotrexat

Diagnoskod: C40-41
Kurintervall: 7 dagar

Översikt

## Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräkningssätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Metotrexat | Intravenös infusion | 1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 4 tim. | 8000 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 2. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Peroral tablett | | | 15 mg | standarddos | | |
| 3. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Peroral tablett | | | 15 mg | standarddos | | |
| 4. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Peroral tablett | | | 15 mg | standarddos | | |

## Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Ny kur dag 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Metotrexat<br>Intravenös infusion<br>8000 mg/m$^2$ | x1 | | | | | | | |
| 2. Kalciumfolinat (vattenfritt)<br>Peroral tablett<br>15 mg | | x2 | | | | | | |
| 3. Kalciumfolinat (vattenfritt)<br>Peroral tablett<br>15 mg | | | x4 | | | | | |
| 4. Kalciumfolinat (vattenfritt)<br>Peroral tablett<br>15 mg | | | | x3 | | | | |

**Emetogenicitet:** Medel

**Behandlingsöversikt**
Bensarkom. Ges omväxlande med andra Euroboss I regimer enligt behandlingsschema i referensen.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Röntgen med kontrast bör om möjligt undvikas dagarna före och under behandling p g a njurtoxicitet.

**Villkor och kontroller för administration**
*Metotrexat* - Före start av behandling ska hydrering och alkalinisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara $> 7$ före start av Metotrexat, om inte ge extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning. Om pH är $< 7$, ge 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Vikt eller diureskontroll.

**Anvisningar för ordination**
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus (bilirubin) och kreatinin. För behandlingsstart neutrofila $> 1.0$, TPK $> 100$.

Kontroll av kreatinin timme 24 och 36, därefter om indikation föreligger.

Om kreatinin stiger mer än 25 % mellan 2 kurer görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

*Metotrexat:*

Hydrering före start: 250 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 100 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen: 3 liter vätska/dygn med tillsatser av 50 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid per 1000 mL.

*Kalciumfolinat dag 2* startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc $<$0,1 mikromol/L. Doserna kan ges i.v i samma dos som peroralt. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 osv.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring öka hydreringen till 4 L vätska/dygn med tillsats av Natriumbikarbonat och Kaliumklorid tills metotrexatkoncentrationen $<$0,1 mikromol/L.

**Antiemetika**
Förslag enligt stöddokument:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-2a-1-dag.-ondansetron-olanzapin

# Biverkningar

## Metotrexat

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **Infektionsrisk** | | Infektionsbehandling/profylax |
| Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats. | | |
| **Njurtoxicitet** | Koncentrationsbestämning<br>Njurfunktion<br>U-pH<br>Urinproduktion | Kalciumfolinat<br>Hydrering<br>Natriumbikarbonat |
| Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalinisering av urin (håll U-pH $\geq$7 genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationssätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat. | | |
| **Slemhinnetoxicitet** | Biverkningskontroll | |
| Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling. | | |
| **Gastrointestinal påverkan** | | |
| Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterat, sällsynt. | | |
| **Levertoxicitet** | Leverfunktion | |
| Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymer 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. | | |
| **Andningsvägar** | | |
| Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser. | | |
| **Vätskeretention** | Vikt | |
| 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. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hudtoxicitet**<br>Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. 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**<br>Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel. | | |
| **Extravasering**<br>**Grön**<br>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). | | |
| **Interaktionsbenägen substans**<br>Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.<br>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.<br>Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.<br>Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.<br>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). | | |

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi**<br>Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt. | Biverkningskontroll | |
| **Övrigt**<br>Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter. | | |
| **Övrigt**<br>Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinal symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS. | Biverkningskontroll | |
| **Interaktionsbenägen substans**<br>Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationsvärde av antiepileptiskt läkemedel. | | |

# Referenser

Ferrari et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. Tumori . Jan-Feb 2018;104(1):30-36.

# Versionsförändringar

**Version 1.7**
ny antiemetikalänk

**Version 1.6**
antieemetika

**Version 1.5**
Under "Anvisningar för ordination" och "Administration" har tillsats av kalium 20 mmol förtydligats till Kaliumklorid 20 mmol.

**Version 1.4**
Villkor och kontroller - Lagt till följande mening: Om pH är $< 7$, ge 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

**Version 1.3**
Administrationsschemat- Länkat kommentar "om fördröjd utsöndring....."

**Version 1.2**
Patientöversikt - lagt till information om behandlingsschema i referensen.

**Version 1.1**
lagt till patientinformationen

**Version 1.0**
Regimen fastställdes