Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-9036

MAID (Dakarbazin-Doxorubicin-Ifosfamid-Mesna)

Diagnoskod: C49
Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	15 mg/m^2	kroppsyta		550 mg/m^2
2. Dakarbazin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	250 mg/m^2	kroppsyta		
3. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1500 mg/m^2	kroppsyta		
4. Mesna	Intravenös infusion	Sätts i samma påse som ovan	2 tim.	300 mg/m^2	kroppsyta		
5. Mesna	Peroral tablett			600 mg/m^2	kroppsyta		
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
1. Doxorubicin Intravenös infusion 15 mg/m^2	x1	x1	x1																		
2. Dakarbazin Intravenös infusion 250 mg/m^2	x1	x1	x1																		
3. Ifosfamid Intravenös infusion 1500 mg/m^2	x1	x1	x1																		
4. Mesna Intravenös infusion 300 mg/m^2	x1	x1	x1																		
5. Mesna Peroral tablett 600 mg/m^2	x2	x2	x2																		
6. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg					x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1									

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Doxorubicin Intravenös infusion 15 mg/m^2								
2. Dakarbazin Intravenös infusion 250 mg/m^2								
3. Ifosfamid Intravenös infusion 1500 mg/m^2								
4. Mesna Intravenös infusion 300 mg/m^2								
5. Mesna Peroral tablett 600 mg/m^2								
6. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg								

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Gynekologiskt sarkom.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och kreatinin.

Vid nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion 50-55 %) förlängs infusionstiden för Doxorubicin till 4-6 timmar.

Villkor och kontroller för administration
Doxorubicin och Dakarbazin- vävnadstoxiska - central infart rekommenderas. Om perifer infart ges Dakarbazin på 2 timmar.

Dakarbazin är ljuskänsligt. Alla beredda lösningar skall därför vara skyddade för ljus också under administrering.

Ifosfamid - Hematuristicka görs dagligen. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

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

Anvisningar för ordination
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin. För behandlingsstart: Neutrofila >1,0, TPK >80.

Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Blandas med fördel i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges peroralt 2 och 6 timmar efter avslutad av Ifosfamid-infusion.

Prehydrering innan Ifosfamid - ge 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL.

Filgrastimdos: <70 kg 30 ME, >70 kg 48 ME. Filgrastim kan bytas mot en dos peg-filgrastim 6 mg dag 5. Den första dosen filgrastim (peg-filgrastim) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Ifosfamid inducerad CNS-toxicitet (hallucinationer, mardrömmar, konfusion, synstörningar) avbryt infusionen och ge Metylenblått (Metyltionin) 50 mg i.v. var 8:e timme. Ifosfamid ges inte mer i denna kur. I följande kurer ges profylaktiskt Metylenblått 50 mg i.v., 3-6 gånger.

Doxorubicin - max ackumulerad dos 550 mg/m2.

Dosjustering rekommendation
Neutrofila < 1,0 och/eller TPK < 80 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om neutropen feber dosreduceras följande kurer med 20 %.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument :
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-3d/

Övrig information
Doxorubicin kan färga urinen röd.

Biverkningar

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.		

Dakarbazin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Gastrointestinal påverkan		
Illamående och kräkning mycket vanligt. Anorexi/viktnedgång vanligt.		
Hög emetogenicitet		Antiemetika
Antiemetika enligt lokala protokoll.		
Levertoxicitet	Monitorering Leverfunktion Blodvärden	
Förhöjda levervärden ovanligt. Enstaka rapporter om levernekros orsakad av ocklusion av hepatiska vener (veno-ocklusiv leversjukdom). Symtom inkluderar feber, eosinofili, buksmärtor, leverförstoring, gulsot och chock. Kan förvärras snabbt.		
Hudtoxicitet		
Alopeci (håravfall) finns rapporterat. Hyperpigmentering, fotosensitivitet finns rapporterat. Erytem, exantem, urtikaria sällsynt.		
Övrigt		
Influensaliknande symptom finns rapporterat. Rodnad och parestesier i ansiktet finns rapporterat.		

Fortsättning på nästa sida

Dakarbazin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Kyla

Röd
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande).

Extravasering kan ge svår smärta och lokal nekros., se referens.

Central infart rekommenderas.

Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Interaktionsbenägen substans
Dakarbazine metaboliseras av cytokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 och CYP2E1).

Samtidig administrering av fenytoin med Dakarbazin ska undvikas då det kan leda till sänkt absorption av fenytoin från magtarmkanalen och därmed sänkta nivåer av fenytoin.

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 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.

Hudtoxicitet
Alopeci (håravfall) mycket vanligt.

Gastrointestinal påverkan
Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.

Extravasering

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

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans 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, itrakonazol, 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.)		

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
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 Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
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.		

Filgrastim

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 andningssvikt (ARDS).		
Smärta Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		Paracetamol

Fortsättning på nästa sida

Filgrastim (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.

Versionsförändringar

Version 1.4
Endast textkorr benämning vävnadstoxisk.

Version 1.3
ny antiemetikalänk

Version 1.2
antiemetika

Version 1.1
Lagt till patientinformationen

Version 1.0
Regimen fastställdes