

# Antitumoral regim - Testikelcancer och extragonadal könscellstumör

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ

**EMA-CO**

RegimID: NRB-7821

Kurintervall: 14 dagar

**Översikt**

## Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Daktinomycin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	0,5 mg	standarddos		
3. Metotrexat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Metotrexat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	12 tim.	200 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
7. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		
8. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
9. Vinkristin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta	2 mg	
10. Cyklofos- famidmonohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	600 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1													
2. Daktinomycin Intravenös infusion 0,5 mg	x1	x1													
3. Metotrexat Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Metotrexat Intravenös infusion 200 mg/m <sup>2</sup>	x1														
5. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg		x3													
6. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg			x4												
7. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg			x1												
8. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg				x1											
9. Vinkristin Intravenös infusion 1 mg/m <sup>2</sup>								x1							
10. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m <sup>2</sup>								x1							

**Emetogenicitet:** Medel

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för Metotrexat.

### Villkor och kontroller för administration

Daktinomycin - starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blod- och elektrolytstatus.

*Metotrexat - Kalciumfolinat* dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme. Doserna kan ges i.v. i samma dos som peroralt.

*Peg-filgrastim* ges dag 3. Alternativt kan G-CSF ges dag 3-7 och dag 10-13. De får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytotostatikaterapi.

## Dosjustering rekommendation

### Hematologisk toxicitet

Neutrofila < 1,0 och TPK < 100 - dosreducera Etoposid och Cyklofosfamid till 75 %. Övriga läkemedel ges i fulldos.

Om även efter dosreduktion neutrofila < 1,0 eller TPK < 100 vid start av kur ges i fortsättningen 50 % av Etoposid och Cyklofosfamid. Övriga läkemedel ges i fulldos.

### Hypoalbuminemi

Lågt serum-albumin ger ökat obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila), överväg dosreduktion.

## Biverkningar

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Etoposid</b>		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.		
<b>Övrigt</b>		
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).		
<b>Extravasering (Gul)</b>		Värme
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.		
<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 därmed 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.		

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Daktinomycin</b>		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Stomatit, faryngit, esofagit, gastrointestinala ulcerationer, proktit.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående, kräkning, buksmärta, diarré och anorexi/viktnedgång.		

Fortsättning på nästa sida

## Daktinomycin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion Vikt	
Förhöjda levervärden. Ascites. Leverförstoring. Leversvikt, med fallrapport om dödsfall. Enstaka rapporter om veno-okklusiv 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.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Reversibel alopeci. Acne. Erytema multiforme. Tidigare strålinducerat erytemområde kan återaktiveras eller hyperpigmenteras av Daktinomycin.		
<b>Starkt vävnadsretande</b>		
Nekros och sårbildning vid extravasering. Endast intravenös administrering.		
<b>Extravasering (Röd)</b>		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.		
<b>Övrigt</b>		
Daktinomycin kan potentiella 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.		

## Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Infektionsrisk</b>		
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering 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 administrationsätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
<b>Levertoxicitet</b>		
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.		
<b>Andningsvägar</b>		
Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b>	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.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
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 syndrom), 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.		

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Graviditetsvarning</b>		
Metotrexat orsakar embryotoxitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.		
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.		
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, fenybutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		
<b>Extravasering (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.		
<b>Övrigt</b>		
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.		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala 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.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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 koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.		

## Pegfilgrastim

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 andnödssyndrom (ARDS).		
<b>Smärta</b>		
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		
<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 hemokonzentration.		
Mjältruftur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

<b>Vinkristin</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		Akutberedskap
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
<b>Neuropati</b> 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	
<b>Starkt vävnadsretande</b> Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
<b>Extravasering (Röd)</b>  Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infarkt rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Värme Hyaluronidas
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Metaboliseras via CYP3A.  Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarigare biverkningar och snabbare uppträdande av dem.  Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

<b>Cyklofosamidmonohydrat</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Cystit</b>  Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m <sup>2</sup> . Barn har angett doser över 1 g/m <sup>2</sup> som behov av Mesna profylax.	Monitorering	Hydrering Mesna
<b>Hög emetogenicitet</b> Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
<b>Tumörlyssyndrom</b>  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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeci (hårfall) förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

## Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

### Observandum

### Kontroll

### Stödjande behandling

#### Interaktionsbenägen substans

Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämrad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.

Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

#### Extravasering (Grön)

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

## Versionsförändringar

### Version 2.3

Anvisningar för ordination - lagt till: Alternativt kan G-CSF ges dag 3-7 och dag 10-13.

### Version 2.2

lagt till patientinformationen

### Version 2.1

Version 2.0 - i regimen har Peg-filgrastim dag 3 lagts till. Detta för att patienten ska klara behandlingen bättre.

### Version 2.0

Regimen fastställdes.