Antitumoral regim - Testikelcancer och extragonadal könscellstumör

RegimID: NRB-6099

PEI (Cisplatin-Etoposid-Ifosfamid)

Diagnoskod: C62
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m^2	kroppsyta		
2. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	20 mg/m^2	kroppsyta		
3. Ifosfamid	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1200 mg/m^2	kroppsyta		
4. Mesna	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	240 mg/m^2	kroppsyta		
5. G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim)	Subkutan injektion			Specialdosering	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. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1																	
2. Cisplatin Intravenös infusion 20 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1																	
3. Ifosfamid Intravenös infusion 1200 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1																	
4. Mesna Intravenös injektion 240 mg/m^2	x3	x3	x3	x3	x3																	
5. G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim) Subkutan injektion Specialdosering						Ⓢ																

Specialdosering

G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim) Subkutan injektion

G-csf bör ges som primärprofylax och administreras tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. Pegfilgrastim 6mg s.c. engångsdos dag 6 eller Filgrastim 0,5ME/kg s.c. dag 6-13 ges enl lokal rutin.

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

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

Vid behov kontrolleras njurclearance, antingen eGFR medel baserat på kreatinin och cystatin C (https://www.egfr.se/) eller iohexolclearance (eller motsvarande).

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Avlastande nefrostomi vid hydronefros rekommenderas.

Cisplatin Observera risk för njurtoxicitet vid iv kontrast/röntgenundersökning.

Villkor och kontroller för administration
Cisplatin Dagligt vätskeintag > 2000 mL, dag 1 till 6.

Vikt eller diureskontroll.

Vid viktökning 2 till 3,4 kg ges tablett Furosemid 40 mg.

Vid viktökning mer än 3,5 kg , överväg iv Furosemid 10 till 20 mg.

Ifosfamid Hematuristicka vid behov. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Anvisningar för ordination
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin.

Om S kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (cystatin C, iohexol eller motsvarande).

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 timme 4 och 8 om de ges i.v. Om de ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges timme 2 och 6 efter Ifosfamid.

Cisplatin under behandlingsdygnen ges minst 2 liter vätska. Intravenös, posthydrering kan bytas mot dryck. Dygnet efter sista Cisplatininfusionen ges minst 2 liter vätska.

Dosjustering rekommendation
Hematologisk toxicitet

Neutrofila mellan 0,5 till 1,0 och TPK $\geq$ 50 Ge behandling med GCSF efter kur enligt lokala riktlinjer. OBS! om TPK cirka 50 skall nadir ha passerats.

Neutrofila < 0,5 och TPK $\geq$ 50 Behandlingen skjuts upp högst 3 dagar. Behandlingen kan dock ges följt av GCSF om situationen så kräver.

TPK < 50 Behandlingen skjuts upp tills TPK $\geq$ 50.

Nedsatt njurfunktion ålder 18 till 50 år normalvärde GFR 80 till125 ml/min.

GFR 50 till 59 ml/min: Etoposid och Ifosfamid med Mesna100%. Cisplatin ges 100% endast i 4 dagar.

GFR 40 till 49 ml/min: Etoposid 100%. Cisplatin ges 100% endast i 3 dagar. Ifosfamid 100 % och Mesna ges endast i 4 dagar.

GFR <40 ml/min: Etoposid 100%. Ifosfamid och Mesna ges endast i 4 dagar. Cisplatin ersätts med Karboplatin doserat efter Calverts formel AUC 7. Totaldos Karboplatin, mg = 7 x (okorrigerat clearence ml/min + 25). Karboplatin gives endast dag 1!

Nedsatt njurfunktion ålder 51 till 65 år normalvärde GFR 60 till 110 ml/min.

GFR 40 till 49 ml/min: Etoposid 100%. Cisplatin ges 100% endast i 4 dagar. Ifosfamid 100 % och Mesna ges endast i 4 dagar.

GFR <40 ml/min: Etoposid 100%. Ifosfamid och Mesna ges endast i 4 dagar. Cisplatin ersätts med Karboplatin doserat efter Calverts formel AUC 7. Totaldos Karboplatin, mg = 7 x (okorrigerat clearence ml/min + 25). Karboplatin gives endast dag 1!

Hypoalbuminemi

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

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument :
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-5d/

Övrig information
Cisplatin och Etoposid i doser som i denna regim är blandbara i samma infusion, se referens.

Biverkningar

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
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 **Gul** 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.		Värme
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence. Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence. Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. 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.		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hörselpåverkan	Hörselkontroll	
Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämras under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.		

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Njurtoxicitet	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande

Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin.

Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.

Hög emetogenicitet	Antiemetika

Antiemetika ges enligt lokala protokoll.

Extravasering
Gul (Låg koncentration)
Vävnadsretande vid låg koncentration/liten mängd, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

Extravasering
Röd (Hög koncentration)
Vävnadstoxisk vid hög koncentration (eller stor mängd) (>0,4 mg/ml) -risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat.

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

Interaktionsbenägen substans
Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.

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.		

G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Var god se respektive basfakta, Figrastim alternativt Pegfilgrastim.		

Referenser

eGFR
Stewart CF, Hampton EM. Stability of cisplatin and etoposide in intravenous admixtures. Am J Hosp Pharm, 46 Jul, 1989:1400-1404.

www.egfr.se/

Versionsförändringar

Version 1.6
Tillägg g-csf i behandlingsschemat som primärprofylax

Version 1.5
ny antiemetikalänk

Version 1.4
antiemetika

Version 1.3
Rättat dosjusteringsinformation vid GFR<40, Cisplatin byts ut till Karboplatin enl. Swenoteca.

Version 1.2
Text om "Avlastande nefrostomi vid hydronefros rekommenderas" har flyttats till Villkor för start av regimen. Dosreduktion rekommendation - lagt till rekommendation för "Nedsatt njurfunktion" baserat på ålder 18-50 år respektive 51-65 år.

Version 1.1
Patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes.