

Antitumoral regim - Trofoblasterjukdomar

Behandlingsavsikt: Kurativ

EMA (CNS)-EP

C55

Kurintervall: 14 dagar

Översikt**Läkemedel**

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkn- ingssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	100 mg/m ²	kroppsyta		
2. Daktinomycin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	0,5 mg	standarddos		
3. Metotrexat	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	12 tim.	500 mg/m ²	kroppsyta		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
7. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
8. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	150 mg/m ²	kroppsyta		
9. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	75 mg/m ²	kroppsyta		
10. Metotrexat	Intratekal injektion			12,5 mg	standarddos		
11. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Etoposid	x1														
2. Daktinomycin	x1														
3. Metotrexat	x2														
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)		x2													
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)			x4												
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)				x4											
7. Kalciumfolinat (vattenfritt)					x2										
8. Etoposid								x1							
9. Cisplatin								x1							
10. Metotrexat									x1						
11. Kalciumfolinat (vattenfritt)										x1					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Ultrahögrisk med cerebrala samt parenkymatösa metastaser.

Intratekalt Metotrexat ges tills uppnådd hCG-negativitet.

4 kurer ges efter hCG-negativitet.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

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

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för Metotrexat.

Cisplatin - hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration

Daktinomycin - starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Cisplatin - vikt eller diureskontroll. Vid viktuppgång > 1 kg ges Furosemid 20-40 mg iv.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blod- och elektrolytstatus, kreatinin samt hCG. För behandlingsstart neutrofila > 1,5, LPK ≥ 2,5, TPK ≥ 100, Hb > 100.

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

Metotrexat - prehydrering med Natriumklorid 9 mg/ml 1000 ml med tillsats 20 mmol Kalium ges på 2 timmar före start Metotrexat. Kalciumfolinat dag 2 startas 26 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme. Doserna kan ges i.v. i samma dos som peroralt.

Intratekalt Metotrexat - Kalciumfolinat dag 10 ges 24 tim efter it injektion.

Dagligt vätskeintag på cirka 1,5 liter rekommenderas behandlingsdagar samt 2 dagar efter.

Cisplatin - Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Överväg primär G-CSF profylax.

Dosreduktion rekommendation

Hematologisk toxicitet

Neutrofila < 1,5 och TPK < 75 - överväg dosreduktion av Etoposid och Cisplatin. Övriga läkemedel ges i fulldos.

hCG skall halveras mellan varje kur. Vid platå eller stegring av hCG överväg terapibyten.

Biverkningar

Etoposid		
Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
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.		
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).		
Interaktionsbenägen substans		
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.		

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 Vikt	
Förhöjda levervärden. Ascites. Leverförstoring. Leversvikt, med fallrapport om dödsfall. Enstaka rapporter om veno-occlusiv 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		
Starkt vävnadsretande, nekros och sårbildning vid extravasering. Endast intravenös administrering.		
Extravasering		
Stor risk för nekros (vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande). Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet. Central infart rekommenderas.		
Övrigt		
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
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Infektionsrisk Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Vid höga doser (>100 mg) metotrexat: Hydrering. U-pH skall hållas >7 (natriumbikarbonat tillförel) vilket ökar utsöndring metotrexat. Följ serum-kreatinin och metotrexatkoncentration. Kalciumfolinat ges 15 mg peroralt eller intravenöst var 6:e timme tills koncentrationen metotrexat under toxisk dos. Om svår toxicitet ges kalciumfolinat kontinuerligt intravenöst. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
Slemhinnetoxicitet Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
Levertoxicitet 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.		
Andningsvägar Interstitiell pneumoni 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.		
Hudtoxicitet 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 (Lyll'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.		
Graviditetsvarning Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
Interaktionsbenägen substans Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information. Samtidig administrering av icke steroidal 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, fenylobutazon, 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
Övrigt Kalciumfolinat i syfte att minska toxicitet av folsyraantagonister har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten (som njurtoxicitet till följd av utfällning av folsyraantagonist (Metotrexat) och eller metaboliter i njurar).		
Interaktionsbenägen substans Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika (ex fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider) vilket kan öka anfallsfrekvens.		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrototoxicitet.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati 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 försämrans under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärter, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.		
Hudtoxicitet Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet. Däremot finns omnämnt att 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.		
Graviditetsvarning Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
Interaktionsbenägen substans Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock 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).		

Biverkningar för regimen
Observandum
Häravfall

Kontroll

Stödjande behandling

Versionsförändringar

Version 1.1

Patientinfo tillagd

Version 1.0

Regimen fastställdes