

## Antitumoral regim - Trofoblastsjukdomar

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ

**EP-EMA**

C55

Kurintervall: 14 dagar

**Översikt****Läkemedel**

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtilfälle	Beräkn- ingssätt	Maxdos/ admtilfälle	Max ack. dos
1. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	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	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	12 tim.	300 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
6. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	150 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
7. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	75 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	x1														
2. Daktinomycin	x1														
3. Metotrexat	x1														
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)		x2													
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)			x2												
6. Etoposid								x1							
7. Cisplatin								x1							

**Emetogenicitet:** Hög**Behandlingsöversikt**

Högrisk trofoblaststumörer, second line, levermetastasering, PSTT.

3-4 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  $\geq$  2,5, TPK  $\geq$  100, Hb > 100.

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

*Metotrexat* - Kalciumfolinat dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 12:e timme i fyra doser. Doserna kan ges i.v. i samma dos som peroralt.

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. Profylaktiskt G-CSF. Övriga läkemedel ges i fulldos.

Om fortsatt TPK < 75 kurförskjutning.

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

## Biverkningar

### Etoposid

#### Observandum

#### Kontroll

#### Stödande 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

#### Stödande behandling

#### Hematologisk toxicitet

Blodvärden

Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

#### Slemhinnetoxicitet

Stomatit, faryngit, esofagit, gastrointestinala ulcerationer, proktit.

Fortsättning på nästa sida

## Daktinomycin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkning, buksmärta, diarré och anorexi/viktnedgång.	Biverkningskontroll	Antiemetika
<b>Levertoxicitet</b> 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.	Leverfunktion Vikt	
<b>Hudtoxicitet</b> Reversibel alopeci. Acne. Erytema multiforme. Tidigare strålinducerat erytemområde kan återaktiveras eller hyperpigmenteras av Daktinomycin.		
<b>Starkt vävnadsretande</b> Starkt vävnadsretande, nekros och sårbildning vid extravasering. Endast intravenös administrering.		
<b>Extravasering</b> Stor risk för nekros (vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande). Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet. Central infart rekommenderas.		
<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> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
<b>Njurtoxicitet</b> 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.	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
<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 leverenzymerna 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> 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.	Vikt	
<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 nekrolis (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.		
<b>Graviditetsvarning</b> Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		

Fortsättning på nästa sida

**Metotrexat (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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).		

**Kalciumfolinat (vattenfritt)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b>		
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).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika (ex fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider) vilket kan öka anfallsfrekvens.		

**Cisplatin**

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

**Biverkningar för regimen**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Häravfall</b>		

**Versionsförändringar**

**Version 1.2**

Patientinfo tillagd

**Version 1.1**

Villkor för start av regimen - nu står det tyroideaprover

**Version 1.0**

Regimen fastställdes