

## Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-8545

**EuroEwing 2012 IE** (Ifosfamid-Etoposid)

Diagnoskod: C41.9

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	1800 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	360 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mesna	Peroral tablett			720 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

## 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	x1	x1	x1										
2. Ifosfamid Intravenös infusion 1800 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1										
3. Mesna Intravenös injektion 360 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1										
4. Mesna Peroral tablett 720 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2	x2	x2										
5. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1		

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

Ewings sarkom. Start med regim VDC och ges därefter omväxlande med regim IE (Ifosfamid-Etoposid), se protokoll i bilagan.

Vid kroppsyta > 2 m<sup>2</sup> beräknas doserna för 2 m<sup>2</sup>.

Vid behov kan regimen ges under 3 dagar med uppräknade doser.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och kreatinin. Vid behov kontrolleras njurclearance, antingen eGFR baserat på kreatinin och cystatin C (www.eGFR.se) eller iohexolclearance (eller motsvarande).

### Villkor och kontroller för administration

*Ifosfamid* - Hematuristicka dagligen när Ifosfamid ges. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

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

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila. För behandlingsstart neutrofila >1,0 TPK >100 och LPK >1,5.

Kontroll behandlingsdygnen av ASAT, ALAT, kreatinin, Mg, Ca, Na, K. När Ifosfamid ges kontrolleras också base-excess. Om metabolisk acidosis korrigeras med 60 mmol Natriumbikarbonat.

*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 peroralt 2 och 6 timmar efter avslutad Ifosfamid-infusion. Om det ges intravenöst halveras dosen (360 mg/m<sup>2</sup>) och ges 4 och 8 timmar efter avslutad Ifosfamid-infusion.

*Hydrering* - dag 1-5 ges 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL/dygn som prehydrering innan Ifosfamid.

*G-CSF* dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 6 i 6-8 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 6. G-CSF (Peg-filgrastim) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi och ska avslutas minst 24 timmar före ny 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.

### Dosjustering rekommendation

Vid neutrofila <1,0, TPK <100 och LPK <1,5 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om neutropen feber (neutrofila < 0,5) dosreduceras i följande kur, ge: Etoposid 75 %, Ifosfamid och Mesna 100 %.

Om trots dosreduktion neutropen feber, ge: Etoposid 50 %, Ifosfamid och Mesna 100 %.

Vid kreatininstegring, allvarlig mukositet eller perifer neuropati - dosreduktion enligt individuell bedömning.

### Hypoalbuminemi

Lågt serum-albumin 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/> (5dgr)

### Övrig information

Ifosfamid och mesna är blandbart i samma infusion, se FASS.

## Biverkningar

Etoposid Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hudtoxicitet</b> Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
<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).		

Fortsättning på nästa sida

**Etoposid (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Extravasering</b>		Värme
<b>Gul</b> 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.		

**Ifosfamid**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>CNS påverkan</b>	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) barn 1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.		
<b>Cystit</b>	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.		
<b>Njurtoxicitet</b>	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.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	Elektrolyter	
Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Alopeci (håravfall) mycket vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		

Fortsättning på nästa sida

**Ifosfamid (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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, itraconazol, 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.)		

**Extravasering****Grön**

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

**Mesna**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

**Mesna**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

**Filgrastim**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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 andningssvikt (ARDS).		

Fortsättning på nästa sida

**Filgrastim (Fortsättning)****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Smärta**

Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.

Paracetamol

**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.

Mjältraktur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk

Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.

**Referenser**

Euro Ewing 2012 protocol version 5.0, 02-Jun-2017.

**Versionsförändringar****Version 2.4**

Justerat provtagningsriktlinjer pga trolig felskrivning. Nu: neutrofila >1,0 TPK >100 och LPK >1,5.

**Version 2.3**

antiemetika

**Version 2.2**

Lagt till patientinformationen

**Version 2.1**

Administrationsschema - flyttat upp prehydrering med Natriumklorid 9 mg/ml så att den ges före Ifosamid (hade hamnat sist).

**Version 2.0**

Hydrering inför Ifosamid hat lagts till + information i Dosreduktion rekommendationer.