

Antitumoral regim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-8956

Cytarabin-Daunorubicin 5+3 d + Midostaurin (DA 3+5 + Midostaurin)

Diagnoskod: C92

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Daunorubicin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	8 tim.	60 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
2. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1000 mg/m ²	kroppsyta		
3. Midostaurin	Peroral kapsel			50 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Daunorubicin Intravenös infusion 60 mg/m ²														
2. Cytarabin Intravenös infusion 1000 mg/m ²														
3. Midostaurin Peroral kapsel 50 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Kur nr. 1 och 2 enl nationella riktlinjer för fulldoschema vid AML, se översikt i referens.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

FLT3 positiv AML (patient \leq 70 år)

LVEF kontroll vid risk för hjärtsvikt.

EKG på grund av risk för QT-förlängning.

Daunorubicin - hjärtsjukdom, särskilt vid nedsatt vänsterkammarmfunktion, kan dos enl ovan vara olämpligt. I första hand väljs ACE som induktionsbehandling, i andra hand ge Daunorubicin som 24-timmars infusion.

Cytarabin - vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $<$ 30 ml/min) rekommenderas standarddos 200 mg/m² dag 1-7 (kontinuerlig infusion) pga ökad risk för neurotoxiska biverkningar, främst cerebellopati.

Villkor och kontroller för administration

Daunorubicin: Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Cytarabin ges var 12:e timme

Midostaurin: Johannesört bör undvikas. Vid kräkning eller missad dos tas nästa dos vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

Midostaurin Peroral kapsel

Dosering i förhållande till måltid: Tas i samband med måltid

Anvisningar för ordination

Midostaurin: Interaktionsbenägen substans, observera interaktion med Posakonazol som ökar koncentration av Midostaurin.

Dosjustering rekommendation

Rutinmässig dosreduktion av äldre bör undvikas.

Midostaurin - dosjusteringar/dosuppehåll kan behövas vid lunginfiltrat, förlängt QTc-intervall och vid annan grad 3/4 icke-hematologisk toxicitet, se FASS.

Biverkningar

Daunorubicin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hjärttoxicitet Risk för antracyclininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt som följd. Kan uppstå sent i behandlingen eller flera månader efteråt. Risken ökar med stigande kumulativ dos och vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (trolig additiv toxicitet), varför det framförallt för dessa riskgrupper bör finnas utgångsvärde på vänsterkammarmfunktion (ekokardiografi eller motsvarande).	Hjärtfunktion	
Gastrointestinal påverkan Diarré, kräkning vanligt. Stomatit/mucosit vanligt.		
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) vanligt, reversibelt. Utslag förekommer.		
Tumörlyssyndrom 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.	Urat	Hydrering
Starkt vävnadsretande Antracykliner skall ges via central infart.		
Extravasering Röd		Kyla Dexrazoxan DMSO

Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.

Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Infektionsrisk Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
Tumörlyssyndrom 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
CNS påverkan Vid högdos förekommer CNS påverkan (sänkt medvetande, dysartri och nystagmus). Perifer neuropati finns rapporterat. Nedsatt njur- och leverfunktion, alkoholmissbruk och tidigare CNS behandling (strålbehandling) kan öka risken för CNS-toxicitet.		

Fortsättning på nästa sida

Cytarabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Ögonpåverkan Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnet används för att förebygga eller minska symtomen.		Kortikosteroid
Immunologisk reaktion Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom.		Kortikosteroid
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Midostaurin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk Ökad infektionsbenägenhet. Infektioner relaterade till medicintekniska produkter vanliga.		
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkningar mycket vanligt. Stomatit, buksmärta och hemorrojder vanligt. Diarré vanligt. Eventuellt behov av dosjustering, uppehåll eller utsättning av behandling, se FASS.		
Levertoxicitet Förhöjda transaminaser vanligt, kan bli grad 3-4.		
Hudtoxicitet Exfoliativ dermatit (fjällande hudutslag) vanligt. Hyperhidros (ökad svettning) förekommer. Torr hud förekommer.		
Andningsvägar Näsblod vanligt. Larynxsmärta och dyspné förekommer. Pleurautgjutning förekommer. Interstitiell lungsjukdom finns rapporterat.		
CNS påverkan Huvudvärk vanligt. Synkope (svimning) och tremor (skakningar) förekommer. Psykiska störningar. Sömnsvårigheter.		
Övrigt Ryggvärk vanligt. Ledvärk, skelettsmärta, arm och ben smärta och nacksmärta förekommer.		
Hjärttoxicitet Hjärtsvikt fallrapporter. Medför behov av LVEF kontroll före start och under behandling hos patienter i riskzon för hjärtsvikt. QT-förlängning har rapporterats, osäkerhet kring orsak, EKG kontroll om patient med riskfaktorer för QT-förlängning.		
Övrigt Överkänslighetsreaktioner finns rapporterade.		
Övrigt Hypokalemi mycket vanligt. Hyperglykemi och hypernatremi vanligt. Hyperkalcemi förekommer. Ögonlocksödem förekommer.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare är kontraindicerat då koncentrationen av Midostaurin minskar påtagligt. Exempel på starka CYP3A-inducerare är karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenytoin och Johannesört. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av Midostaurin påtagligt. Exempel på starka CYP3A4-hämmare är ketokonazol och itrakonazol. Läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster, som är substrat för CYP1A2 (t.ex. tizanidin), CYP2D6 (t.ex. kodein), CYP2C8 (t.ex. paklitaxel), CYP2C9 (t.ex. warfarin), CYP2C19 (t.ex. omeprazol), CYP2E1 (t.ex. klorzoxazon), CYP3A4/5 (t.ex. takrolimus), CYP2B6 (t.ex. efavirenz), P gp (t.ex. paklitaxel), BCRP (t.ex. atorvastatin) eller OATP1B1 (t.ex. digoxin) ska användas med försiktighet vid samtidig administrering med midostaurin och kan behöva dosjustering för att bibehålla optimal exponering, se FASS. Midostaurin rekommenderas att tas med måltid. Absorptionen av Midostaurin ökar med måltid.		

Referenser

2022 Rekommenderade cytostatikakurer

Rekommenderade cytostatikakurer, Nationellt vårdprogram för AML, 2022, kap 12

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/vardprogram/primar-behandling/>

Versionsförändringar**Version 1.3**

Lagt till spädningsvätska Daunorubicin 500 ml NaCl.

Version 1.2

Flödesschema- inkl.kommentar Morgon- och kvällsdos

Version 1.1

Lagt till patientinformationen.

Version 1.0

Regimen fastställdes