

## Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-7584

**Doxorubicin-Ifosfamid enl SSG XX**

Diagnoskod: C49

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Doxorubicin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	60 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		550 mg/m <sup>2</sup>
2. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	2000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös infusion	Sätts i samma påse som ovan	2 tim.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mesna	Peroral tablett			800 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	15	16	17	18	19	20	21	Ny kur dag 22	
1. Doxorubicin Intravenös infusion 60 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
2. Ifosfamid Intravenös infusion 2000 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																				
3. Mesna Intravenös infusion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																				
4. Mesna Peroral tablett 800 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2																				
5. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1												

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Mjukdelssarkom. Till patient yngre än 70 år.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och kreatinin.

Vid nedsatt vänsterkammarmfunktion (ejektionsfraktion 50-55 %) förlängs infusionstiden för Doxorubicin till 4-6 timmar.

### Villkor och kontroller för administration

*Doxorubicin* - starkt vävnadsretande- central infart rekommenderas.

*Ifosfamid* - Hematuristicka görs dagligen. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

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

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin. För behandlingsstart: Neutrofila >1,0, TPK >80.

*Mesna*, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Blandas med fördel i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges peroralt 2 och 6 timmar efter avslutad av Ifosfamid-infusion.

*Prehydrering innan Ifosfamid* - ge 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL.

*Filgrastimdos*: <70 kg 30 ME, >70 kg 48 ME. Filgrastim kan bytas mot en dos peg-filgrastim 6 mg dag 4. Den första dosen filgrastim (peg-filgrastim) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad 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.

Doxorubicin - max ackumulerad dos 550 mg/m<sup>2</sup>.

### Dosjustering rekommendation

Neutrofila < 1,0 och/eller TPK < 80 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om neutropen feber dosreduceras följande kurer med 20 %.

### Övrig information

Doxorubicin kan färga urinen röd.

## Biverkningar

Doxorubicin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hjärttoxicitet</b> Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m <sup>2</sup> bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.	Hjärtfunktion	
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.	Leverfunktion	
<b>Tumörlyssyndrom</b> Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses 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
<b>Starkt vävnadsretande</b> Antracykliner skall ges via central infart.		
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b>		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.		

<b>Ifosfamid</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Observandum</b> <b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>CNS påverkan</b> 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.	Monitorering	Metylenblått
<b>Cystit</b> 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.	Monitorering	Hydrering Mesna
<b>Njurtoxicitet</b> 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.	Njurfunktion	
<b>Hjärttoxicitet</b> Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.	Elektrolyter	
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeçi (håravfall) mycket vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		
<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.)		
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		
<b>Mesna</b>		
<b>Observandum</b> <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b> Akutberedskap
<b>Hudtoxicitet</b> Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

**Mesna (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

**Mesna**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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).		
<b>Smärta</b>		
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
<b>Övrigt</b>		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillär-läckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration.		
Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

**Referenser**

van Dalen EC, et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2009

**Versionsförändringar****Version 1.3**

Villkor och kontroller för administration - flyttat info om Viktkontroll osv till under Ifosfamid.

**Version 1.2**

Anvisningar för ordination - lagt till information om prehydrering innan Ifosfamid. Detta finns sedan tidigare i administrationsschemat.

**Version 1.1**

lagt till patientinformationen

**Version 1.0**

Regimen fastställdes