

# Antitumoral regim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-8957

## FAV-Ida induktion

Diagnoskod: C92

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Fludarabin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	30 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Idarubicin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	8 tim.	10 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Venetoklax	Peroral tablett			400 mg	standarddos		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7
1. Fludarabin Intravenös infusion 30 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1		
2. Cytarabin Intravenös infusion 1500 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1		
3. Idarubicin Intravenös infusion 10 mg/m <sup>2</sup>			x1	x1	x1		
4. Venetoklax Peroral tablett 400 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1

**Emetogenicitet:** Medel

#### Behandlingsöversikt

Sviktbehandling enl nationella riktlinjer vid AML, se vårdprogrammet.

### Anvisningar för regimen

#### Villkor för start av regimen

Vid transfusionsbehov rekommenderas bestrålat blod under och 6 månader efter behandling med Fludarabin.

#### Villkor och kontroller för administration

*Idarubicin* Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.*Cytarabin* startas 4 timmar efter start av Fludarabin.*Venetoklax*: Grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) och johannesört ska ej intas under behandlingen.

Om en dos missats ska den endast tas om det är mer än 8 timmar kvar till nästa planerade dos.

Om en patient kräks efter dosering ska ingen ytterligare dos tas samma dag. Nästa ordinerade dos ska tas på schemalagd tid nästa dag.

Venetoklax Peroral tablett

Dosering i förhållande till måltid: Tas i samband med måltid

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin.

Observans på tumörlyssyndrom.

G-CSF alternativt Pegfilgrastim bör övervägas från dag 7.

*Idarubicin*: Dosen anpassas (6-10 mg/m<sup>2</sup>) efter kumulativ dos av antracykliner, komorbiditet, om det är induktion eller konsolidering etc

*Venetoklax*: Observera interaktion med antimykotika tex Posakonazol. Om nödvändig Pozakonazolbehandling, reducera dosen Venetoklax till 100 mg eller lägre.

Poängtera vikten av att ta Venetoklax tillsammans med mat.

## Biverkningar

Fludarabin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Ökad risk för infektioner, lunginflammation. Svåra opportunistiska infektioner har inträffat.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkningar vanliga. Diarré förekommer. Stomatit förekommer.		
<b>CNS påverkan</b> Perifer neuropati förekommer. Konfusion finns rapporterat.  PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) har rapporterats sällsynt, vid misstanke (symtom kan innefatta huvudvärk, kräkningar, kramper, förvirring, somnolens bland annat) gör uppehåll och utred, se FASS.  Mycket höga doser (högre än rekommenderade doser) är associerade med relativt stor andel mycket allvarliga neurologiska biverkningar, se FASS.	Monitorering	
<b>Immunologisk reaktion</b>  Transfusionsassocierad graft versus host sjukdom har observerats efter transfusion av obestrålat blod hos patienter som behandlats med Fludarabin. Dödsfall som följd av denna sjukdom har rapporterats.  Immunologisk hemolytisk anemi finns rapporterat.	Monitorering Blodvärden	Bestrålade blodprodukter
<b>Tumörlyssyndrom</b>  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
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Cytarabin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>  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

Fortsättning på nästa sida

**Cytarabin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b> 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.		
<b>Ögonpåverkan</b> Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnet används för att förebygga eller minska symtomen.		Kortikosteroid
<b>Immunologisk reaktion</b> 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
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Idarubicin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Ökad infektionsrisk föreligger.	Monitorering	Infektionsbehandling/profylax
<b>Hjärttoxicitet</b> Tidiga (akuta) effekter som sinustakykardi och icke specifik ST - T vågs-förändring förekommer. Även andra takyarytmier har rapporterats. Förekomst av akuta hjärttoxiska effekter förutsäger inte en utveckling av sena (fördröjda) hjärttoxiska effekter. Sena (fördröjda) effekter som kardiomyopati med hjärtsvikt förekommer. Kan utvecklas sent i behandlingen eller långt efter behandlingens avslut. Utgångsvärde på hjärtfunktion med LVEF och fortsatta kontroller under behandlingen. Riskfaktorer är hjärt-kärl-sjukdom, tidigare eller pågående radioterapi mot mediastinum, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samt samtidig tillförsel av hjärttoxiska läkemedel, se FASS.	Hjärtfunktion	
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkningar mycket vanligt. Diarré vanligt. Stomatit vanligt, esofagit mindre vanligt. Uppträder oftast tidigt i behandlingen, kan utvecklas till erosioner, ulcerationer. Reversibelt. Perforation gastrointestinalkanal har rapporterats.	Biverkningskontroll	
<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>Övrigt</b> Kan orsaka rödfärgning av urin under 1-2 dagar efter administrering.		
<b>Starkt vävnadsretande</b> Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b> 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.		Kyla Dexrazoxan DMSO

<b>Venetoklax Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Tumörllyssyndrom</b> Tumörllyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (ökad risk vid uppstartsbehandling, hög tumörbörda eller nedsatt njurfunktion). Viktigt med hydrering, god diures och kontroll av urat och elektrolyter. Eventuellt Allopurinol som skydd. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.	Urat	Allopurinol Hydrering
<b>Infektionsrisk</b> Ökad infektionsrisk. Övre luftvägsinfektion vanligt och pneumoni förekommer.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré, illamående, kräkning, förstoppning vanligt.		
<b>Övrigt</b> Trötthet/fatigue vanligt.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Samtidig användning av Venetoklax och starka CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dositeringsfas är kontraindicerat på grund av ökad risk för tumörllyssyndrom. (Exempel på starka CYP3A-hämmare: itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir.) Samtidig användning av Venetoklax och måttliga CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dositeringsfas ska undvikas. (Exempel på måttliga CYP3A-hämmare: ciprofloxacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil.) För patienter som står på stabil daglig dos Venetoklax, skall Venetoklax minskas om behov av måttlig eller stark CYP3A-hämmare uppstår, se FASS för dosreduktionsinstruktion. Grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas under behandling med venetoklax eftersom de innehåller CYP3A-hämmare. Samtidig användning av Venetoklax och starka CYP3A-inducerare ska undvikas eftersom koncentrationen av Venetoklax minskar. (Exempel på starka CYP3A-inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampin.) (Exempel på måttliga CYP3A-inducerare: bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin.) Samtidig användning av venetoklax och P-gp- och BCRP-hämmare vid behandlingsstart och under dositeringsfasen ska undvikas. (Exempel på P-gp-hämmare: rifampin)		

## Referenser

### 2022 Sviktbehandlingar

Sviktbehandlingar, Nationellt vårdprogram för AML, 2022, kap 12.2.3

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/vardprogram/primar-behandling/#chapter-12-2-3-Sviktbehandlingar>

### FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIDA) in patients with relapsed refractory acute leukaemia

Rabia Shahswar et.al. FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIDA) in patients with relapsed

refractory acute leukaemia; Br J Haematol. 2020 February 01

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7116720/pdf/EMS115628.pdf>

### Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia;

Courtney D DiNardo et.al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia; Am J Hematol. 2022 Aug

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35583199/>

## **Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia**

Courtney D. DiNardo et. al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia; [ascopubs.org/journal/](https://ascopubs.org/journal/)

jco on May 27, 2021

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8407653/pdf/jco-39-2768.pdf>

## **Versionsförändringar**

### **Version 1.1**

lagt till patientinformationen

### **Version 1.0**

Regimen fastställdes