

## Antitumoral regim - Peniscancer

RegimID: NRB-1094

**PIC (Cisplatin-Ifosfamid-Paklitaxel)**

Diagnoskod: C60

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Paklitaxel	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	175 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1200 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	240 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mesna	Peroral tablett			480 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Cisplatin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	25 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. 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. Paklitaxel Intravenös infusion 175 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
2. Ifosfamid Intravenös infusion 1200 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																				
3. Mesna Intravenös injektion 240 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																				
4. Mesna Peroral tablett 480 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2																				
5. Cisplatin Intravenös infusion 25 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																				
6. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1												

Emetogenicitet: Hög

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

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

Om kreatinin över normalvärde kontroll av clearance (Cystatin C, lohexol eller kreatininclearance).

### Villkor och kontroller för administration

*Paklitaxel* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2. Sänk infusionshastigheten vid tidigare överkänslighetsreaktion. Kontroll av blodtryck och puls före och 15 minuter efter start av infusion.

*Cisplatin* - Vikt eller diureskontroll.

*Ifosfamid* - Observans på cystitbesvär - hematuristicka vid behov.

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, cystatin C, natrium, kalium, kreatinin, ASAT och ALAT.

Paklitaxel - Premedicinering med kortison och antihistaminer, t.ex. peroral behandling med Betametason 8 mg och Desloratadin 10 mg som ges 1-2 timmar före behandlingsstart. Om tidigare reaktion överväg premedicinering med kortison och antihistamin med start dagen före behandling alternativt avsluta behandlingen.

Kontroll av perifer neuropati.

*Mesna*, dos 1, ges intravenöst i samband med start av infusion med Ifosfamid. Dosen kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges peroralt timme 2 och 6 i dubbel dos. Om det ges intravenöst minskas dosen till hälften och ges timme 4 och 8.

*Cisplatin* - Under behandlingsdygnet och dygnet efter sista infusionen ges ytterligare minst 2000 ml vätska som dryck eller intravenöst.

*G-CSF* - Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 4.

### Dosjustering rekommendation

Behandlingen skjuts upp till neutrofila > 1,5 och TPK > 100.

Om ALAT och/eller ASAT > 1,5 x övre normalvärdet och förhöjd ALP reduceras Paklitaxel till 75 %.

Om S-kreatinin > 130 mikromol/L eller stiger > 30 % ges ej denna behandling.

## Biverkningar

Paklitaxel Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Blodtryck Puls	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin H2 antagonist
Premedicinering. Enligt FASS: Kortikosteroid, Antihistamin och H2-antagonist (Histamin-2-receptorantagonist). H2-antagonist har dock tagits bort i regiminstruktionerna, i studier har avsaknad av H2-antagonist ej visat sämre effekt.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Alopeci mycket vanligt. Nagel och hudförändringar förekommer.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Stomatit vanligt.		
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Bradykardi förekommer. Myokardinfarkt och takykardi finns rapporterat. Hjärtsvikt sällsynt.		
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion	
Måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan medföra ökad risk för biverkningar, framför allt myelosuppression.		
<b>Övrigt</b>		
Ledvärk och muskelsmärta mycket vanligt.		

Fortsättning på nästa sida

**Paklitaxel (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		Hyaluronidas
<p>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).</p> <p>Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument.</p> <p>Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.</p> <p>Traditionellt har kyla varit den specifika åtgärden vid extravasering av taxaner. Det finns nu uppgifter om att värme skulle kunna vara lika bra, med en teoribildning kring att taxaner är icke-DNA bindande (non-DNA binding agents) och därmed liknar vinkaalkaloider. Uppgifterna är dock vaga. Tills bättre fakta kring detta finns föreslås instruktionen för specifik behandling med kyla.</p>		
<p><b>Interaktionsbenägen substans</b></p> <p>Paklitaxel metaboliseras delvis via CYP2C8 och CYP3A4.</p> <p>Avsaknad av läkemedelsinteraktionsstudie.</p> <p>Samtidig administrering av hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel skall medföra försiktighet då risk eventuellt finns för ökad toxicitet genom högre paklitaxel-exponering. (Exempel på hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir.)</p> <p>Samtidig administrering av inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel rekommenderas inte då risk finns för minskad effekt av Paklitaxel till följd av minskad Paklitaxel exponering. (Exempel på inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin.)</p> <p>Vid administrering i kombination med cisplatin skall Paklitaxel ges före Cisplatin för att undvika risk för ökad myelosuppression som ses om Paklitaxel ges efter Cisplatin, se FASS.</p>		

<b>Ifosfamid</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>CNS påverkan</b>	Monitorering	Metylenblått
<p>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 symtomav klingandet och kan övervägas som profylax vid kommande kurer. Dos vuxna 1-2 mg/kg, kan upprepas, se FASS, (behandling oftast ej &gt; 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.</p>		
<b>Cystit</b>	Monitorering	Hydrering Mesna
<p>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.</p>		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	
<p>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.</p>		
<b>Hjärttoxicitet</b>	Elektrolyter	
<p>Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.</p>		
<b>Hudtoxicitet</b>		
<p>Alopeci (håravfall) mycket vanligt.</p>		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
<p>Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.</p>		

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.		

**Cisplatin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>CAVE aminoglykosider</b>		
Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		

Fortsättning på nästa sida

## Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hörselpåverkan</b> Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
<b>Neuropati</b> 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 försämrans under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
<b>Njurtoxicitet</b> Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
<b>Hög emetogenicitet</b> Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
<b>Extravasering</b>		
<b>Gul (Låg koncentration)</b> Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Röd (Hög koncentration)</b> Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat. Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

## 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.		Paracetamol
<b>Övrigt</b> 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.		

## Versionsförändringar

### Version 1.4

Anvisningar för ordination: Förtydligt vilka prover som ska tas varje gång.

### Version 1.3

Paklitaxel - volym infusionsvätska Natriumklorid 9 mg/mL har ändrats till 500 mL (från 1000 mL) för att ligga bättre inom koncentrationsintervallet för Paklitaxel.

**Version 1.2**

Uppdaterat premedicinering Paklitaxel.

**Version 1.1**

lagt till patientinfo