

Antitumoral regim - Testikelcancer och extragonadal könscellstumör

RegimID: NRB-6108

TIP (Cisplatin-Ifosfamid-Paklitaxel)

Diagnoskod: C62

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusions-tid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Paklitaxel	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	24 tim.	250 mg/m ²	kroppsyta		
2. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1500 mg/m ²	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	300 mg/m ²	kroppsyta		
4. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	25 mg/m ²	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. Paklitaxel Intravenös infusion 250 mg/m ²	x1																					
2. Ifosfamid Intravenös infusion 1500 mg/m ²		x1	x1	x1	x1																	
3. Mesna Intravenös injektion 300 mg/m ²		x3	x3	x3	x3																	
4. Cisplatin Intravenös infusion 25 mg/m ²		x1	x1	x1	x1																	
5. 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 blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och kreatinin. Vid behov kontrolleras njurclearance, antingen eGFR baserat på kreatinin och cystatin C (www.eGFR.se) iohexolclearance (eller motsvarande).

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Avlastande nefrostomi vid hydronefros rekommenderas.

Cisplatin - Observera risk för njurtoxicitet vid iv kontrast/röntgenundersökning.

Villkor och kontroller för administration

Cisplatin - Dagligt vätskeintag > 2000 mL, dag 2-6.

Vikt eller diureskontroll.

Vid viktökning 2-3,4 kg ges tablett Furosemid 40 mg.

Vid viktökning mer än 3,5 kg - överväg iv Furosemid 10-20 mg.

Ifosfamid - Hematuristicka vid behov. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Paklitaxel - Ökad beredskap för överkänslighetsreaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2.

Blodtryck och puls före start.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (cystatin C, iohexol eller motsvarande).

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 intravenöst 4 och 8 timmar efter avslutad infusion. Om det ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges 2 och 6 timmar efter avslutad infusion.

Cisplatin - under behandlingsdygnet ges minst 2 liter vätska extra. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck. Dygnet efter sista Cisplatin-infusionen ges minst 2 liter vätska.

Paklitaxel - Premedicinering med kortison och antihistaminer t.ex. peroral behandling med Betametason 12 mg och Desloratadin 10 mg som ges 1-2 timmar före behandlingsstart.

Kontroll av perifer neuropati.

Dosjustering rekommendation*Hematologisk toxicitet*

Neutrofila mellan 0,5-1,0 och TPK ≥ 50 - Ge behandling i fulldos. OBS! om TPK cirka 50 skall nadir ha passerats.

Neutrofila < 0,5 och TPK ≥ 50 - Behandlingen skjuts upp högst 3 dagar. Behandlingen kan dock ges följt av G-CSF om situationen så kräver.

TPK < 50 - Behandlingen skjuts upp tills TPK ≥ 50 .

Nedsatt njurfunktion ålder 18-50 år - normalvärde GFR 80-125 ml/min.

GFR 50-59 ml/min: Paklitaxel och Ifosfamid 100%. Cisplatin ges 80% dag 2-5.

GFR 40-49 ml/min: Paklitaxel och Ifosfamid 100%. Cisplatin ges 80% dag 2-4.

GFR <40 ml/min: Paklitaxel och Ifosfamid 100%. Cisplatin ersätts med Karboplatin doserat enligt Calverts formel, AUC 7, endast dag 2!

Nedsatt njurfunktion ålder 51-65 år - normalvärde GFR 60-110 ml/min.

GFR 40-49 ml/min: Paklitaxel och Ifosfamid 100%. Cisplatin ges 80% dag 2-5.

GFR <40 ml/min: Paklitaxel och Ifosfamid 100%. Cisplatin ersätts med Karboplatin doserat enligt Calverts formel, AUC 7, endast dag 2!

Biverkningar

Paklitaxel Observandum	Kontroll	Stödande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	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.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hudtoxicitet Alopeci mycket vanligt. Nagel och hudförändringar förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Stomatit vanligt.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Bradykardi förekommer. Myokardinfarkt och takykardi finns rapporterat. Hjärtsvikt sällsynt.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan medföra ökad risk för biverkningar, framför allt myelosuppression.		
Övrigt Ledvärk och muskelsmärta mycket vanligt.		
Extravasering		Kyla
Gul		Hyaluronidas
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
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.		
Interaktionsbenägen substans Paklitaxel metaboliseras delvis via CYP2C8 och CYP3A4. Avsaknad av läkemedelsinteraktionsstudie. 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.) 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.) 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.		

Ifosfamid Observandum	Kontroll	Stödande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
CNS påverkan	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.		

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Cystit	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.		
Njurtoxicitet	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 njurvården i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.		
Hjärttoxicitet	Elektrolyter	
Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.		
Hudtoxicitet		
Alopeçi (håravfall) mycket vanligt.		
Gastrointestinal påverkan		
Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		
Interaktionsbenägen substans		
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

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

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		
Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiella kumulativ nefrotoxicitet.		

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati 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	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Extravasering		
Gul (Låg koncentration) 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.		
Extravasering		
Röd (Hög koncentration) 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.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Filgrastim

Observandum	Kontroll	Stödande behandling
Andningsvägar 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).		
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 hemokonzentration. Mjältraktur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Referenser

eGFR
www.egfr.se/

Versionsförändringar

Version 1.5

Rättat dosjustering vid GFR<40. Cisplatin byts till Karboplatin dag 2.

Version 1.4

Dosreduktion rekommendation - text under Nedsatt njurfunktion rättad.

Version 1.3

Administrationsschemat - information om att prehydreringen ges parallellt med Ifosfamid-infusionen.

Version 1.2

Text om "Avlastande nefrostomi vid hydronefros rekommenderas" har flyttats till Villkor för start av regimen.

Dosreduktion rekommendation - lagt till rekommendation för "Nedsatt njurfunktion" baserat på ålder 18-50 år respektive 51-65 år.

Version 1.1

Patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes.