Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-5805

BEACOPP eskalerad (dosintensiv)

Indikation: Hodgkins lymfom C81
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1250 mg/m^2	kroppsyta		
2. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	250 mg/m^2	kroppsyta		
3. Mesna	Peroral tablett			500 mg/m^2	kroppsyta		
4. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	35 mg/m^2	kroppsyta		550 mg/m^2
5. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	200 mg/m^2	kroppsyta		
6. Prokarbazin	Peroral kapsel			100 mg/m^2	kroppsyta		
7. Prednison	Peroral tablett			40 mg/m^2	kroppsyta		
8. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		
9. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	1,4 mg/m^2	kroppsyta	2 mg	
10. Bleomycin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	10 000 IE/m^2	kroppsyta	30 000 E	300 000 E

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. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 1250 mg/m^2	x1																					
2. Mesna Intravenös injektion 250 mg/m^2	x1																					
3. Mesna Peroral tablett 500 mg/m^2	x2																					
4. Doxorubicin Intravenös infusion 35 mg/m^2	x1																					
5. Etoposid Intravenös infusion 200 mg/m^2	x1	x1	x1																			
6. Prokarbazin Peroral kapsel 100 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1															
7. Prednison Peroral tablett 40 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								
8. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg				x1																		
9. Vinkristin Intravenös infusion 1,4 mg/m^2								x1														
10. Bleomycin Intravenös infusion 10 000 IE/m^2								x1														

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt
4-6 kurer ges.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Pneumocystis profylax: Trimetoprim-sulfonamid 160 mg/800 mg 1 x1, måndag, onsdag och fredag eller 1 x 2 måndag, torsdag. Alternativt styrkan 80 mg/400 mg 1x1 dagligen. Ges under hela behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling, eller enligt lokala rutiner.

Herpesprofylax: Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 under behandling samt i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

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

Villkor och kontroller för administration
Doxorubicin - starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Kontroll av B-glukos.

Prokarbazin - Patienten bör varnas för samtidigt alkoholintag, Prokarbazin har antabus-effekt. Mat med högt innehåll av tyramin bör undvikas, se exempel under biverkningar Prokarbazin- övrigt. Intag på kvällen kan minska illamåendet.

Anvisningar för ordination
Kontroll av blodstatus inklusive neutrofila, lever- och elektrolytstatus och kreatinin. För behandlingsstart: LPK $\geq$ 2,5, neutrofila $\geq$ 1,5 och TPK $\geq$ 80 (med stigande trend efter nadir). Vid fördröjning kontrolleras blodstatus med neutrofila dag 3, 7, 10 och 14.

Mellanprover 3 gånger i veckan (måndag, onsdag, fredag): Blodstatus inklusive neutrofila.

Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Cyklofosfamid. 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.

Peg-filgrastim ges dag 4 eller G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges dag 4-11. Peg-filgrastim (G-CSF) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Prednison-dosen avrundas med fördel till hela eller halva tabletter (styrka 50 mg).

Vätska - minst 2,5 liter/dygn som dryck eller infusion under behandlingsdygnen.

Doxorubicin - max ackumulerad dos 550 mg/m2.

Dosjustering rekommendation
Albumin

Vid P/S albumin $<$ 30 g/L reduceras dosen Etoposid till 75 % pga högre biotillgänglighet.

Toxiska händelser - gäller vid följande:

- leukopeni i mer än 4 dagar (LPK $<$ 1)
- trombocytopeni i en eller flera dagar (TPK $<$ 25)
- infektion CTCAE grad 4
- andra CTCAE grad 4, t.ex mukosit
- försenad behandlingsstart med mer än 2 veckor beroende på för låga blodvärden

Om en eller flera toxiska händelser i en kur, ska doserna i kommande kurer reduceras en dosnivå, se nedan. Efter en dosjustering i en kur kan dosnivån INTE ökas igen under någon av de följande kurerna. Dosnivåer

Dosnivå 4, fulldos - Cyklofosfamid 1250 mg/m2, Doxorubicin 35 mg/m2, Etoposid 200 mg/m2

Dosnivå 3 - Cyklofosfamid 1100 mg/m2, Doxorubicin 35 mg/m2, Etoposid 175 mg/m2

Dosnivå 2 - Cyklofosfamid 950 mg/m2, Doxorubicin 35 mg/m2, Etoposid 150 mg/m2

Dosnivå 1 - Cyklofosfamid 800 mg/m2, Doxorubicin 35 mg/m2, Etoposid 125 mg/m2

Basnivå - Cyklofosfamid 650 mg/m2, Doxorubicin 25 mg/m2, Etoposid 100 mg/m2

Icke-hematologiska biverkningar

Vid biverkningar med CTCAE grad 3-4, avbryts behandlingen och återupptas när CTCAE är 1 eller lägre.

Övrig information
Inbördes ordning av de olika substanserna är valfri.

Doxorubicin och Cyklofosfamid är blandbara i samma infusion.

Prokarbazin = Natulan kapsel 50 mg, licenspreparat.

Då Prednison är avregistrerat och endast tillgängligt via licens går det vid behov att byta till Prednisolon i samma dos.

Biverkningar

Cyklofosfamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna
Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosfamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m2. Barn har angett doser över 1 g/m2 som behov av Mesna profylax.		
Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika
Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.		

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol

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.

Hudtoxicitet
Alopeci (håravfall) förekommer.

Interaktionsbenägen substans
Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämmad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.

Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

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.

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.

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	
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/m2 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.		
Gastrointestinal påverkan		
Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
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.		
Starkt vävnadsretande		
Antracykliner **skall** ges via central infart.		
Extravasering		Kyla
Röd		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.		

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hudtoxicitet		
Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.		
Övrigt		
Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid. Lågt serum-albumin ger ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		
Extravasering		Värme
Gul		
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		

Fortsättning på nästa sida

Etoposid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Interaktionsbenägen substans
Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.

Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.

Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan ge minskad effekt av Etoposid, se FASS.

Samtidig administrering av antiepileptiska mediciner med Etoposid kan medföra risk för sämre effekt av antiepileptisk medicin, dock vaga uppgifter, se FASS.

Samtidig administrering av warfarin med Etoposid kan ge ökad effekt warfarin och därmed förhöjda PK/INR värden, vilket kräver ökad övervakning.

Samtidig administrering av netupitant/palonosetron (där netupitant metaboliseras via CYP3A4) med Etoposid har visat att exponeringen för Etoposid ökar med 21%. I poolade säkerhetsdata från fyra studier av olika storlekar har kombinationen dock hittills ej visat klinisk effekt med ökad toxicitet, enligt dokument från företaget.

Prokarbazin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hematologisk toxicitet
Leukopeni, trombocytopeni, reversibel påverkan finns angiven, osäkert hur vanligt.

Gastrointestinal påverkan
Illamående, kräkning, minskad aptit, mycket vanligt, men oftast övergående.

Övrigt
Azoospermia och ovariedysfunktion finns rapporterat (eventuellt vid kombination med kemoterapi), kan vara irreversibel.

Övrigt
Undvik alkohol då prokarbazin kan ha en disulfiram (Antabus) liknande effekt.

Prokarbazin är en svag MAO hämmare vilket kan ge interaktioner med mat med hög tyraminhalt och ge risk för hypertoni. Det är dock ovanligt med reaktioner, men man kan undvika (åtminstone stora doser av) mögelost, övermogen frukt, fermenterade grönsaker, fermenterad korv (t ex salami), jästextrakt och sojasås/sojabönprodukter.

Interaktionsbenägen substans
Anses vara en svag MAO-hämmare.

Samtidig administrering av antidepressiva (särskilt tricykliska ämnen) och centralstimulantia (metylfenidat och selegilin) med prokarbazin kan ge ökad risk för serotonergt syndrom.

Samtidig administrering av antipsykotika (fentiazin, thiopental) med prokarbazin kan ge ökade biverkningar av antipsykotika så som CNS depression.

Samtidig administrering av Clozapin med prokarbazin kan öka risk för agranulocytos.

Samtidig administrering av enzym-inducerande antiepileptika kan öka risk för allergisk reaktion (hypersensitivity) av prokarbazin.

Samtidig administrering av hypertoni medicin med prokarbazin kan ge ökad effekt av hypertoni medicin.

Samtidig administrering av antihistaminer för systemiskt bruk med prokarbazin och risk för CNS-depression (mekanism okänd), detta är en tidigare uppgift från regimbibliotekets text, men verifieras ej i SmPC eller Lexicomp, osäker uppgift.

Prednison

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hudtoxicitet
Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårläkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.

Gastrointestinal påverkan
Vaga uppgifter, möjligen förekommer magsår.

Endokrinologi
Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker. Hypokalemi och Natriumretention förekommer, osäkert om det krävs långvarig behandling.

Fortsättning på nästa sida

Prednison (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan		
Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		

Pegfilgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande 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 andnödssyndrom (ARDS).		
Smärta		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		
Övrigt		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.		
Starkt vävnadsretande		
Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
Extravasering		Värme
Röd		Hyaluronidas
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Central infart rekommenderas.		
Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider.		
Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		
Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Interaktionsbenägen substans		
Metaboliseras via CYP3A.		
Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem.		
Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

Bleomycin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Biverkningskontroll	
Feber och frossa infusionsdagen är vanligt, oftast endast symtomatiskt.		
CAVE syrgas		
Ökar risk för lungtoxicitet. Reducering av syrgasbehandling vid operation.		

Fortsättning på nästa sida

Bleomycin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar		
Interstitiell pneumoni. Dos- och åldersrelaterad när totaldosen överstiger 300 000 IE. Andningsbesvär eller auskultatoriska biljud bör föranleda utredning och paus i behandlingen tills orsak klarlagd. Bredspektrumantibiotika och kortikosteroider ges frikostigt vid misstanke. Ökad risk även vid lägre doser vid hög ålder, strålbehandling av thorax, nedsatt njurfunktion, andra lungsjukdomar, hög syrgastillförsel (exempelvis vid operation), thoraxkirurgi.		
Hypotension	Blodtryck	
Ortostatisk hypotension, överväg adekvat behandling.		
Hudtoxicitet		
Kan ge övergående, långvarig hyperpigmentering/missfärgning av huden.		
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Versionsförändringar

Version 3.8
Flödesschema: Tagit bort valet dos- TImme 2 och 6, endast kommentar kvar

Version 3.7
Anvisningar för ordination - Meningen "Dosen kan med fördel blandas i samma infusion som Cyklofosfamid." har tagits bort. Tillräckliga blandbarhetsdata har inte gått att finna.

Version 3.6
Lagt till info om Prokarbazin och mat med högt tyramininnehåll.

Version 3.5
Info om möjligt byte Prednison till Prednisolon.

Version 3.4
Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad.

Version 3.3
Lagt till patientinfo

Version 3.2
Förtydligat behandlingstid Aciklovir.

Version 3.1
Administrationsschemat, dag 1, lagt in kommentar på mesna.

Version 3.0
I regimen anges peg-filgrastim i första hand med filgrastim som alternativ. Uppdatering kring profylax och synkronisering i text med övriga BEACOPP-regimer.