Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-1476

BEAC (Cyklofosfamid-Cytarabin-Etoposid-Karmustin)

Indikation: Lymfom C81-C86

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Karmustin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	300 mg/m^2	kroppsyta		1000 mg/m^2
2. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m^2	kroppsyta		
3. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m^2	kroppsyta		
4. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	35 mg/kg	kroppsvikt		
5. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	7 mg/kg	kroppsvikt		
6. Infusion av stamceller	Intravenös infusion			NA ml	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Karmustin Intravenös infusion 300 mg/m^2	x1							
2. Cytarabin Intravenös infusion 100 mg/m^2		x2	x2	x2	x2			
3. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m^2		x2	x2	x2	x2			
4. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 35 mg/kg		x1	x1	x1	x1			
5. Mesna Intravenös injektion 7 mg/kg		x4	x4	x4	x4			
6. Infusion av stamceller Intravenös infusion NA ml								x1

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Kan användas som alternativ till BEAM t. ex. vid leveransproblem av Melfalan.

Ges med stamcellsstöd, infusion av stamceller dag 8.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Identifiering av stamcellsskörd!

Villkor och kontroller för administration
Vikt eller diureskontroll.

Anvisningar för ordination
Kontroll av elektrolytstatus.

Mesna ges vid start av Cyklofosfamid och därefter var 4:e timme.

Cytarabin respektive Etoposid - 12 timmar mellan infusionerna.

Dag 1 - prehydrering med 1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml. Hydrering under behandling - 3000 ml, Natriumklorid 9 mg/ml omväxlande med Glukos 50 mg/ml, kan bytas mot dryck.

Dag 2-5 - Hydrering under behandling - 3000 ml, Natriumklorid 9 mg/ml omväxlande med Glukos 50 mg/ml, kan bytas mot dryck.

Dag 6 - Hydrering under behandling - 2000 ml, Natriumklorid 9 mg/ml omväxlande med Glukos 50 mg/ml, kan bytas mot dryck.

Övrig information
Cytarabin och Etoposid är blandbara i samma infusion.

Cyklofosfamid och Mesna är blandbara i samma infusion.

Biverkningar

Karmustin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Myelosuppressionen är ofta sent uppträdande (4-6 v efter behandling). Kumulativ dosrelation och kan bli uttalad.

Andningsvägar Monitorering

Lunginfiltrat och/eller fibros, dosrelaterad, varför max ackumulerad dos 1000 mg/m2. Tidigare Lomustinbehandling ska räknas med i kumulativ dosberäkning. Fibros kan uppstå långt efter behandlingen avslutad. Pneumonit förekommer.

Hög emetogenicitet

Gastrointestinal påverkan
Hög emetogenicitet. Illamående och kräkningar vanliga, uttalade besvär. Viktnedgång, förstoppning, diarré och stomatit förekommer.

Levertoxicitet Leverfunktion
Förhöjda leverprover, övergående.

Starkt vävnadsretande
Vätskan alkoholinnehållande och kan ge lokal vävnadsreaktion vid injektionsställe, svullnad, smärta, rodnad och flebit.

Extravasering Kyla

Röd
Klassas som vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vesicant (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande.

Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet.

Central infart rekommenderas.

Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Graviditetsvarning
Fertila kvinnor och män med fertil kvinnlig partner skall använda effektiva preventivmedel under behandling och till och med 6 månader efter behandlingen.

Interaktionsbenägen substans
Samtidig administrering av cimetidin med karmustinbehandling leder till möjlig fördröjd ökad toxisk effekt av karmustin på grund av hämmad karmustinmetabolism.

Samtidig administrering av digoxin med karmustinbehandling leder till möjlig fördröjd sänkt effekt av digoxin på grund av minskat upptag av digoxin.

Samtidig administrering av melfalan med karmustinbehandling leder till ökad risk för lungtoxicitet.

Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
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.		
CNS påverkan		
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.		
Ögonpåverkan		Kortikosteroid
Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.		
Immunologisk reaktion		Kortikosteroid
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.		
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid 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.

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.

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 Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
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.		

Referenser

Philip et al. BEAC Non-Hodkins
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199512073332305#t=article

Versionsförändringar

Version 1.2
Patientinfo tillagd

Version 1.1
Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad. Samt info för cytarabin nr 2 (Startas 12 timmar efter föregående start av Cytarabin-infusion.)