

Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

RegimID: NRB-1138

Wollner Underhållsbehandling

Indikation: T-cellslymfom C84

Kurintervall: 70 dagar

Översikt**Läkemedel**

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tioguanin	Peroral tablett			300 mg/m ²	kroppsyta		
2. Cyklofosamid- monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	600 mg/m ²	kroppsyta		
3. Hydroxikarbamid	Peroral kapsel			500 mg/m ²	kroppsyta		
4. Daunorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	45 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
5. Metotrexat	Peroral tablett			10 mg/m ²	kroppsyta		
6. Karmustin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	60 mg/m ²	kroppsyta		1000 mg/m ²
7. Cytarabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	150 mg/m ²	kroppsyta		
8. Vinkristin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,5 mg/m ²	kroppsyta	2 mg	
9. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Tioguanin Peroral tablett 300 mg/m ²	x1	x1	x1	x1																	
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m ²					x1																
3. Hydroxikarbamid Peroral kapsel 500 mg/m ²															x2	x2	x2	x2			
4. Daunorubicin Intravenös infusion 45 mg/m ²																			x1		
5. Metotrexat Peroral tablett 10 mg/m ²																					
6. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²																					
7. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²																					
8. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²																					
9. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg																					

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
1. Tioguanin Peroral tablett 300 mg/m ²																					
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m ²																					
3. Hydroxikarbamid Peroral kapsel 500 mg/m ²																					
4. Daunorubicin Intravenös infusion 45 mg/m ²																					
5. Metotrexat Peroral tablett 10 mg/m ²								x1	x1	x1	x1										
6. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²												x1									
7. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²																					
8. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²																					
9. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg																					

Dag	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
1. Tioguanin Peroral tablett 300 mg/m ²																					
2. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m ²																					
3. Hydroxikarbamid Peroral kapsel 500 mg/m ²																					
4. Daunorubicin Intravenös infusion 45 mg/m ²																					
5. Metotrexat Peroral tablett 10 mg/m ²																					
6. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²																					
7. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²	x1	x1	x1	x1																	
8. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²					x1																
9. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg															x1			x1			

Dag	64	65	66	67	68	69	70	Ny kur dag 71
1. Tioguanin Peroral tablett 300 mg/m ²								
2. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m ²								
3. Hydroxikarbamid Peroral kapsel 500 mg/m ²								
4. Daunorubicin Intravenös infusion 45 mg/m ²								
5. Metotrexat Peroral tablett 10 mg/m ²								
6. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²								
7. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²								
8. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²								
9. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg								

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Underhållsbehandling påbörjas 10-14 dagar efter avslutad konsolidering.

Total behandlingstid (=induktion, konsolidering, underhåll) är 2 år.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod- lever och elektrolytstatus med kreatinin.

Metotrexat

Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Anvisningar för ordination

Remissionsutvärdering efter varje kur.

Kontroll av blod- lever och elektrolytstatus med kreatinin.

Metotrexat it, dosen beror på ålder!

< 1 år, dos 6 mg

> 1 - < 2 år, dos 8 mg

> 2 - < 3 år, dos 10 mg

> 3 år, dos 12 mg

Dosjustering rekommendation

Neutrofila < 1,0 vid start av 5 dagars behandling: behandlingen skjuts upp.

Erfarenheterna (leukepeni-sepsis) från den första underhållskuren får vara vägledande för dosreduktioner senare.

Biverkningar

Tioguanin

Observandum

Kontroll

Stödjande behandling

Hematologisk toxicitet

Blodvärden

Levertoxicitet

Leverfunktion

Rekommenderas inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig långtidsbehandling p.g.a. hög risk för levertoxicitet associerat med vaskulär endotelskada.

Cyklofosamidmonohydrat

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 cyklofosamid, 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 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.

Hudtoxicitet

Alopeci (hårfall) förekommer.

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)		
Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämrad 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).		

Hydroxikarbamid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		
Såvida hematologisk toxicitet inte är behandlingsmålet, följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.		
Hudtoxicitet		
Utslag, alopeci, hudsår, kutan vaskulit och hyperpigmentering vanligt. Hudcancer, varför rekommendation att skydda hud från solexponering. Tidigare strålbehandlad patient kan få exacerbation av strålningserytem.		
Gastrointestinal påverkan		
Vanliga, men sällan allvarliga. Diarré, förstoppning, illamående, mucositis, stomatit.		
Övrigt		
Fieber, köldrysningar, asteni, sjukdomskänsla och anorexi förekommer.		
CNS påverkan		
Desorientering, yrsel, huvudvärk, dåsighet och kramper förekommer.		

Daunorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		
Blodvärden		
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.		
Hjärttoxicitet		
Hjärtfunktion		
Risk för antracyclininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt som följd. Kan uppstå sent i behandlingen eller flera månader efteråt. Risken ökar med stigande kumulativ dos och vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (trolig additiv toxicitet), varför det framförallt för dessa riskgrupper bör finnas utgångsvärde på vänsterkammarmfunktion (ekokardiografi eller motsvarande).		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré, kräkning vanligt. Stomatit/mucositis vanligt.		
Hudtoxicitet		
Alopeci (håravfall) vanligt, reversibelt. Utslag förekommer.		
Tumörlyssyndrom		
Urat		
Hydrering		
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.		
Starkt vävnadsretande		
Antracykliner skall ges via central infart.		

Fortsättning på nästa sida

Daunorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Slemhinnetoxicitet		
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan		
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
Levertoxicitet		
Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymers förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	
Njurfunktion bör kontrolleras före behandlingsstart och under behandling.		
Om höga doser (>100 mg) se basfakta för intravenös infusion om hantering av risk för njursvikt.		
Andningsvägar		
Interstiell pneumoni och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
Vätskeretention		
Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.		
Hudtoxicitet		
Utslag, klåda förekommer. Fototoxicitet finns rapporterats, ovanligt. Strålningsdermatit och solbränna kan återaktiveras. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterats efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		
Graviditetsvarning		
Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
Interaktionsbenägen substans		
Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.		
Samtidig administrering av icke steroidal antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem.		
Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.		
Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.		
Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		

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/m ² . 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 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.		
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 dygnet 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.		

Fortsättning på nästa sida

Cytarabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstopning 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		
Röd		
Värme		
Hyaluronidas		
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Central infarkt 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.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan		
Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärter, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.		
Hudtoxicitet		
Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet.		
Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		
Graviditetsvarning		
Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Interaktionsbenägen substans**

Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.

Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem.

Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.

Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.

Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Versionsförändringar**Version 1.1**

Patientinformation tillagd.