

Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande  
RegimID: NRB-6784

**VR-CAP** (Bortezomib-Rituximab-Cyklofosamid-Doxorubicin)  
Indikation: Mantelcellslymfom C83.1  
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

| Substans                       | Admini-<br>strering    | Spädning                                    | Infusions-<br>tid | Grunddos/<br>admtillfälle | Beräk-<br>ningssätt | Maxdos/<br>admtillfälle | Max ack.<br>dos       |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1. Bortezomib                  | Subkutan<br>injektion  |                                             |                   | 1,3 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                       |
| 2. Rituximab                   | Intravenös<br>infusion | 500 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 375 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                       |
| 3. Cyklofosamid-<br>monohydrat | Intravenös<br>infusion | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 750 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                       |
| 4. Doxorubicin                 | Intravenös<br>infusion | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 50 mg/m <sup>2</sup>      | kroppsyta           |                         | 550 mg/m <sup>2</sup> |
| 5. Prednison                   | Peroral tablett        |                                             |                   | 50 mg/m <sup>2</sup>      | kroppsyta           |                         |                       |

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<br>22 |
|---------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|
| 1. Bortezomib<br>Subkutan injektion<br>1,3 mg/m <sup>2</sup>              | x1 |    |    | x1 |    |   |   | x1 |   |    | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 2. Rituximab<br>Intravenös infusion<br>375 mg/m <sup>2</sup>              | x1 |    |    |    |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 3. Cyklofosamidmonohydrat<br>Intravenös infusion<br>750 mg/m <sup>2</sup> | x1 |    |    |    |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 4. Doxorubicin<br>Intravenös infusion<br>50 mg/m <sup>2</sup>             | x1 |    |    |    |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 5. Prednison<br>Peroral tablett<br>50 mg/m <sup>2</sup>                   | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.  
Herpesprofylax: Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 under behandling samt i 3-4 veckor efter avslutad behandling.  
Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

### Villkor och kontroller för administration

*Doxorubicin* - Starkt vävnadsretande. Central infarkt rekommenderas.

*Bortezomib* - det bör gå minst 72 timmar mellan två på varandra följande doser.

*Rituximab* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin. Kontroll av perifer neuropati

Premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt och Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetirizin 10 mg peroralt.

Steroider kan övervägas vid tidigare reaktion eller enligt lokal rutin.

Första infusion av Rituximab ges enligt FASS. Efter komplikationsfri infusion kan resterande kurer ges snabbare på 30 minuter.

Subkutan Rituximab i fast dos 1400 mg bör övervägas fr. o. m. andra dosen.

G-CSF ges till alla patienter äldre än 65 år, förslagsvis dag 4-11 (8 doser).

Dosen för Prednison avrundas med fördel till hela eller halva tabletter (styrka 50 mg).

### Dosjustering rekommendation

*Bortezomib* - Neuropatier, grad 1 med smärta eller grad 2 (måttliga symtom; begränsande instrumentell Allmän Daglig Livsföring (ADL)) - reducera dosen till 1,0 mg/m<sup>2</sup> eller ge dos 1,3 mg/m<sup>2</sup> en gång/vecka.

Grad 2 med smärta eller grad 3 (allvarliga symtom; begränsande egenomsorgs-ADL) - Avbryt behandlingen tills symtomen på toxicitet har försvunnit. När toxiciteten avklingat återupptas behandlingen, dosen reduceras till 0,7 mg/m<sup>2</sup> en gång per vecka.

Grad 4 - avbryt behandlingen. Se FASS.

### Övrig information

Doxorubicin kan färga urinen röd.

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

## Biverkningar

| <b>Bortezomib</b><br>Observandum                                                                                                                                                                                          | <b>Kontroll</b>     | <b>Stödjande behandling</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                           | Blodvärden          | Enligt lokala riktlinjer    |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Illamående, diarré, kräkningar och förstoppning är vanliga biverkningar.                                                                                                              |                     |                             |
| <b>Neuropati</b><br>Perifer neuropati förekommer, mestadels sensorisk, men rapporter om motorisk påverkan finns.                                                                                                          | Biverkningskontroll |                             |
| <b>Hypotension</b><br>Ortostatisk hypotension förekommer, ett fåtal av dessa inkluderar svimningsepisoder. Se över blodtrycksmedicinering i övrigt, hydrerings situation och eventuellt behov av mer specifik behandling. | Blodtryck           |                             |

| <b>Rituximab</b><br>Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Kontroll</b>   | <b>Stödjande behandling</b>                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Puls<br>Blodtryck | Paracetamol<br>Antihistamin<br>Kortikosteroid |
| Infusionsrelaterade reaktioner mycket vanliga (symtom så som; feber, frossa, stelhet, angioödem, utslag, illamående, trötthet). Premedicinering minskar risken. Högst risk vid första infusionen. Se FASS för rekommenderad infusionshastighet vid första behandlingen. I övrigt följ instruktion respektive regimen, det finns studier som visat bra säkerhet även vid infusioner på 30 minuter, om tolererat tidigare infusion på 90 minuter bra. |                   |                                               |
| Allvarligt cytokinfrisättningssyndrom (svår dyspné, bronkospasm, hypoxi) har rapporterats.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                               |
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Blodvärden        | Enligt lokala riktlinjer                      |
| Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                               |
| <b>Infektionsrisk</b><br>Viss ökad infektionsrisk. Hepatit B reaktivering fallrapporter. Screening av förekomst av Hepatit B ska utföras före behandlingsstart, se FASS. Hepatit B virus profylax, se FASS.                                                                                                                                                                                                                                         |                   | Infektionsbehandling/profylax                 |

Fortsättning på nästa sida

## Rituximab (Fortsättning)

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                      |
| Illamående vanligt, oftast grad 1-2. Kräkningar, diarré och dyspepsi förekommer till ovanligt, grad 1-2. Illamående och kräkningar kan vara en del av infusionsreaktionen.                                                                                                                                                                                                          |          |                      |
| <b>Hjärttoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                      |
| EKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                      |
| Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                      |
| <b>Tumörlyssyndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| Urat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |                      |
| Hydrering<br>Allopurinol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |                      |
| Hyperurikemi 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. Vid hög tumörbörda skall Allopurinol ges. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.                                                                  |          |                      |
| <b>CNS påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                      |
| Fallrapporter med progressive multifokal leukoencefalopati (PML) finns. Risk kan vara relaterad till tidigare kemoterapi. PML kan misstänkas vid nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken hos patienter (exempelvis: förändrat humör, minne, kognition, koordination, motorisk svaghet/pares, tal eller synrubning), utred vid misstanke, se FASS. |          |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                      |
| Alopeci finns rapporterat vid kombination med andra antitumorala läkemedel. Fallrapporter finns om svåra hudreaktioner så som toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.                                                                                                                                                                              |          |                      |
| <b>Extravasering</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |                      |
| <b>Grön</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |

## Cyklofosfamidmonohydrat

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kontroll | Stödjande behandling |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |                      |
| Blodvärden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                      |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |                      |
| <b>Cystit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |                      |
| Monitorering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                      |
| Hydrering<br>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/m <sup>2</sup> . Barn har angett doser över 1 g/m <sup>2</sup> som behov av Mesna profylax.                                                                          |          |                      |
| <b>Hög emetogenicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |                      |
| Monitorering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                      |
| Antiemetika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |
| <b>Tumörlyssyndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |                      |
| Urat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                      |
| Hydrering<br>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.                                                                                                                                 |          |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                      |
| Alopeci (håravfall) förekommer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                      |
| 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). |          |                      |

Fortsättning på nästa sida

**Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)**

| Observandum                                                                                 | Kontroll | Stödjande behandling |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Extravasering</b>                                                                        |          |                      |
| <b>Grön</b>                                                                                 |          |                      |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). |          |                      |

**Doxorubicin**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                      |
| Blodvärden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                      |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                      |
| <b>Hjärttoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                      |
| Hjärtfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                      |
| Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Riskerna ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m <sup>2</sup> bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarmfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling. |          |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                      |
| Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                      |
| <b>Levertoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                      |
| Leverfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                      |
| Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |                      |
| <b>Tumörlyssyndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |                      |
| 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.                                                                                                                                                                                                                        |          |                      |
| <b>Starkt vävnadsretande</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                      |
| Antracykliner skall ges via central infart.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |                      |
| <b>Extravasering</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| <b>Röd</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                      |
| Kyla                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| 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.                                                                                                                                                                                                    |          |                      |

**Prednison**

| Observandum                                                                                                                                                   | Kontroll | Stödjande behandling |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                                                                           |          |                      |
| Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.       |          |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>                                                                                                                              |          |                      |
| Vaga uppgifter, möjligen förekommer magsår.                                                                                                                   |          |                      |
| <b>Endokrinologi</b>                                                                                                                                          |          |                      |
| Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker. Hypokalemi och Natriumretention förekommer, osäkert om det krävs långvarig behandling. |          |                      |
| <b>CNS påverkan</b>                                                                                                                                           |          |                      |
| Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.                                                  |          |                      |

**Referenser****Rituximab Infusion in 30 Minutes' Is Safe and Improves the Flow of Outpatients with Lymphoma Treatment (SPEEDR)**

Björn E Wahlin, Rituximab Infusion in 30 Minutes' Is Safe and Improves the Flow of Outpatients with Lymphoma Treatment (SPEEDR); 902.HEALTH SERVICES AND QUALITY-LYMPHOID MALIGNANCIES| NOVEMBER 15, 2022.

<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/10790/490084/Rituximab-Infusion-in-30-Minutes-Is-Safe-and>

Robak et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1449-1458.

## Versionsförändringar

### Version 1.3

Ändrat till 30 min Rituximab.

### Version 1.2

Information om möjligt byte Prednison-Prednisolon.

### Version 1.1

Patientinfo tillagd

### Version 1.0

Regimen fastställdes