Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-8357

BEACOPDAC eskalerad

Indikation: Hodgkins lymfom C81
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	35 mg/m^2	kroppsyta		550 mg/m^2
2. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1250 mg/m^2	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	250 mg/m^2	kroppsyta		
4. Mesna	Peroral tablett			500 mg/m^2	kroppsyta		
5. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	200 mg/m^2	kroppsyta		
6. Dakarbazin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	250 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. Doxorubicin Intravenös infusion 35 mg/m^2	x1																					
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 1250 mg/m^2	x1																					
3. Mesna Intravenös injektion 250 mg/m^2	x1																					
4. Mesna Peroral tablett 500 mg/m^2	x2																					
5. Etoposid Intravenös infusion 200 mg/m^2	x1	x1	x1																			
6. Dakarbazin Intravenös infusion 250 mg/m^2		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: Hög

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 och Dakarbazin- starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Kontroll av B-glukos.

Dakarbazin är ljuskänsligt. Alla beredda lösningar skall därför vara skyddade för ljus också under administrering.

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.

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

Biverkningar

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin (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.

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.

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.		

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.		

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 Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
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 **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.		Värme

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.

Dakarbazin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Gastrointestinal påverkan
Illamående och kräkning mycket vanligt. Anorexi/viktnedgång vanligt.

Hög emetogenicitet		Antiemetika

Antiemetika enligt lokala protokoll.

Levertoxicitet	Monitorering Leverfunktion Blodvärden	

Förhöjda levervärden ovanligt. Enstaka rapporter om levernekros orsakad av ocklusion av hepatiska vener (veno-ocklusiv leversjukdom). Symtom inkluderar feber, eosinofili, buksmärtor, leverförstoring, gulsot och chock. Kan förvärras snabbt.

Hudtoxicitet
Alopeci (håravfall) finns rapporterat. Hyperpigmentering, fotosensitivitet finns rapporterat. Erytem, exantem, urtikaria sällsynt.

Övrigt
Influensaliknande symptom finns rapporterat. Rodnad och parestesier i ansiktet finns rapporterat.

Extravasering		Kyla

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

Vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande).

Extravasering kan ge svår smärta och lokal nekros.

Central infart rekommenderas.

Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Interaktionsbenägen substans
Dakarbazine metaboliseras av cytokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 och CYP2E1).

Samtidig administrering av fenytoin med Dakarbazin ska undvikas då det kan leda till sänkt absorption av fenytoin från magtarmkanalen och därmed sänkta nivåer av fenytoin.

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).		

Referenser

MODIFICATION OF ESCALATED BEACOPP WITH DACARBAZINE..
A Santarsieri et al. MODIFICATION OF ESCALATED BEACOPP WITH DACARBAZINE SUBSTITUTION REDUCES TOXICITY WHILE MAINTAINING EFFICACY FOR THE TREATMENT OF ADVANCED STAGE HODGKIN LYMPHOMA

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.109_2880

Versionsförändringar

Version 1.4
Flödesschema: Tagit bort valet dos- TImme 2 och 6, endast kommentar kvar

Version 1.3
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 1.2
Villkor och kontroller för administration - lagt till information om att beredda lösningar av Dakarbazin ska ljusskyddas också under administrering.

Version 1.1
Lagt till patientinformationen

Version 1.0
Regimen fastställdes