

Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande  
RegimID: NRB-8527

GMALL-B-ALL/NHL 02 - Kur A - äldre

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. Rituximab                       | Intravenös<br>infusion  | 500 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion  | 30 min.           | 375 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                 |
| 2. Dexametason                     | Peroral tablett         |                                              |                   | 3,33 mg/m <sup>2</sup>    | kroppsyta           |                         |                 |
| 3. Metotrexat                      | Intratekal<br>injektion |                                              |                   | 12 mg                     | standarddos         |                         |                 |
| 4. Metotrexat                      | Intravenös<br>infusion  | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion  | 30 min.           | 50 mg/m <sup>2</sup>      | kroppsyta           |                         |                 |
| 5. Metotrexat                      | Intravenös<br>infusion  | 1000 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 23,5 tim.         | 450 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                 |
| 6. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt) | Intravenös<br>injektion |                                              | 3 min.            | 15 mg                     | standarddos         |                         |                 |
| 7. Ifosfamid                       | Intravenös<br>infusion  | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion  | 1 tim.            | 400 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                 |
| 8. Mesna                           | Intravenös<br>injektion |                                              | 3 min.            | 150 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta           |                         |                 |
| 9. Cytarabin                       | Intravenös<br>infusion  | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion  | 1 tim.            | 60 mg/m <sup>2</sup>      | kroppsyta           |                         |                 |
| 10. Etoposid                       | Intravenös<br>infusion  | 500 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion  | 1 tim.            | 60 mg/m <sup>2</sup>      | kroppsyta           |                         |                 |
| 11. Filgrastim                     | Subkutan<br>injektion   |                                              |                   | 0,5 ME/kg                 | kroppsvikt          |                         |                 |

## 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. Rituximab<br>Intravenös infusion<br>375 mg/m <sup>2</sup>        | x1 |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 2. Dexametason<br>Peroral tablett<br>3,33 mg/m <sup>2</sup>         |    | x3 | x3 | x3 | x3 | x3 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 3. Metotrexat<br>Intratekal injektion<br>12 mg                      |    | x1 |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 4. Metotrexat<br>Intravenös infusion<br>50 mg/m <sup>2</sup>        |    | x1 |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 5. Metotrexat<br>Intravenös infusion<br>450 mg/m <sup>2</sup>       |    | x1 |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 6. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt)<br>Intravenös injektion<br>15 mg |    |    |    | x3 |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 7. Ifosfamid<br>Intravenös infusion<br>400 mg/m <sup>2</sup>        |    | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 8. Mesna<br>Intravenös injektion<br>150 mg/m <sup>2</sup>           |    | x3 | x3 | x3 | x3 | x3 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 9. Cytarabin<br>Intravenös infusion<br>60 mg/m <sup>2</sup>         |    |    |    |    | x2 | x2 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 10. Etoposid<br>Intravenös infusion<br>60 mg/m <sup>2</sup>         |    |    |    |    | x1 | x1 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |               |
| 11. Filgrastim<br>Subkutan injektion<br>0,5 ME/kg                   |    |    |    |    |    |    |   | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 | x1 |    |    |    |    |    |               |

**Emetogenicitet:** Medel

### Behandlingsöversikt

Burkitt lymfom och "Burkitt-like"-lymfom, vuxna. Se Behandlingsöversikt under referens.

Används till patienter som inte bedöms klara en mer intensiv behandling.

Innan kur 1 startas, ges förbehandling med Cyklofosfamid och Prednisolon dag 1-5, se regim. Behandlingsuppehåll dag 6, därefter startar kur 1 av denna regim dag 7.

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för Metotrexat. Dosreduktion av Metotrexat görs vid lätt nedsatt njurfunktion.

Rituximab - Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

### Villkor och kontroller för administration

Före start av Metotrexat behandling ska hydrering och alkalisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara  $> 7$  före start av Metotrexat, om inte ges extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning.

Vikt eller diureskontroll.

Metotrexat intratekalt ges under dag 2 när möjlighet finns.

### Anvisningar för ordination

Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden ska ske dagligen under behandlingsdygnet.

*Rituximab* - premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt, Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetirizin 10 mg peroralt.

Steroider kan övervägas vid tidigare reaktion eller enligt lokal rutin.

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

*Dexametason* - tabletter finns i styrkor 1 och 4 mg. Dosen avrundas uppåt.

*Cytarabin* - Doserna ges var 12:e timma.

*Ifosfamid* - *Mesna*, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Efterföljande doser ges timme 4 och 8 efter avslutad Ifosfamid-infusion om de ges i.v. Om de ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges timme 2 och 6 efter avslutad Ifosfamid-infusion.

#### Metotrexat

Hydrering före start: 500 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 120 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen: 4 liter vätska/dygn med tillsatser av 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid per 1000 mL.

*Kalciumfolinat* dag 2 startas 42 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc  $< 0,1$  mikromol/L. Doserna kan ges peroralt i samma dos som i.v. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 42, 48, 54 osv tills konc  $< 0,1$  mikromol/L.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring fortsätter hydreringen med 4 L vätska/dygn med tillsatts av Natriumbikarbonat och kalium till metotrexatkoncentrationen  $< 0,1$  mikromol/L.

Metotrexat-koncentrationen bör vara:

tim 24  $< 150$  mikromol/l

tim 42  $< 1,0$  mikromol/L

tim 48  $< 0,4$  mikromol/L

*G-CSF* dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 8 (minst 24 timmar efter avslutad cytostatikainfusion).

### Dosjustering rekommendation

Första kuren ges direkt efter förbehandling oberoende av blodvärden.

Neutrofila  $< 1,0$  och TPK  $< 50$  - behandlingen skjuts upp.

Ifosfamid och Mesna dag 3 och 5 kan uteslutas beroende på vilken behandlingsintensitet patienten bedöms klara.

## Biverkningar

| Rituximab<br>Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kontroll          | Stödjande behandling                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|
| <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 regim, 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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Blodvärden        | Enligt lokala riktlinjer                      |
| Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                               |
| Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                                               |

Fortsättning på nästa sida

**Rituximab (Fortsättning)**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Infektionsrisk</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                      |
| 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.                                                                                                                                                                                                  |          |                      |
| <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 synrubbing), 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 nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.                                                                                                                                                                              |          |                      |
| <b>Extravasering</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |                      |
| <b>Grön</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |

**Dexametason**

| Observandum                                                                                                  | Kontroll | Stödjande behandling |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>CNS påverkan</b>                                                                                          |          |                      |
| Upprymdhet, sömnsvärighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer. |          |                      |
| <b>Endokrinologi</b>                                                                                         |          |                      |
| Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.                                       |          |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                          |          |                      |
| Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning.              |          |                      |
| Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.                             |          |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>                                                                             |          |                      |
| Besvär med illamående och magsår förekommer.                                                                 |          |                      |

**Metotrexat**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kontroll | Stödjande behandling |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>CNS påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| 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 symptomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling. |          |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                      |
| Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolis (Lyll'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.                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                      |
| <b>Graviditetsvarning</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                      |
| 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 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |                      |
| 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, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).                                                                                                                                                          |          |                      |

| Metotrexat<br>Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kontroll                                                           | Stödjande behandling                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Blodvärden                                                         | Enligt lokala riktlinjer                         |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                    |                                                  |
| <b>Infektionsrisk</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |                                                  |
| Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                    |                                                  |
| <b>Njurtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Koncentrationsbestämning<br>Njurfunktion<br>U-pH<br>Urinproduktion | Kalciumfolinat<br>Hydrering<br>Natriumbikarbonat |
| Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkonzentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalinisering av urin (håll U-pH $\geq 7$ genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationssätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.                                                                                |                                                                    |                                                  |
| <b>Slemhinnetoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |                                                  |
| Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                    |                                                  |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |                                                  |
| Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                    |                                                  |
| <b>Levertoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |                                                  |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |                                                  |
| <b>Andningsvägar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |                                                  |
| Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                    |                                                  |
| <b>Vätskeretention</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Vikt                                                               |                                                  |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                    |                                                  |
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                    |                                                  |
| Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. 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. |                                                                    |                                                  |
| <b>Graviditetsvarning</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |                                                  |
| 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 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |                      |
| Det finns 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, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).                                                                                                                                                          |          |                      |
| <b>Extravasering</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |
| <b>Grön</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                      |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                      |

**Kalciumfolinat (vattenfritt)**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                      |
| Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                      |
| <b>Övrigt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                      |
| Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter.                                                                                                                                                                  |          |                      |
| Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                      |
| Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m <sup>2</sup> ) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat).                                                                                                                                            |          |                      |
| <b>Övrigt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                      |
| Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS. |          |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |                      |
| Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.                                                                                              |          |                      |

**Ifosfamid**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kontroll | Stödjande behandling |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |                      |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                      |
| <b>CNS påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                      |
| Encefalopati vanligt, (symtom så som förvirring, somnolens, koma, hallucination, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och kramper) oftast reversibel, avklingar inom 48 till 72 timmar efter avslutad behandling. Avbryt eventuell pågående infusion. Metylenblått (metyltioninium) kan ges för att påskynda symtomav klingandet och kan övervägas som profylax vid kommande kurer. Dos vuxna 1-2 mg/kg, kan upprepas, se FASS, (behandling oftast ej > 24 h och max kumulativ dos 7mg/kg) barn 1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma. |          |                      |
| <b>Cystit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |                      |
| Hemorragisk cystit mycket vanlig, kan bli allvarlig. Dosberoende. Enstaka hög dos större risk än fraktionerad dos. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram/behandlingsprotokoll.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                      |

Fortsättning på nästa sida

**Ifosfamid (Fortsättning)**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kontroll     | Stödjande behandling |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------|
| <b>Njurtoxicitet</b><br>Njurtoxicitet finns rapporterat, glomerulära eller tubulära skador, kan bli allvarliga. Ökad risk vid höga kumulativa doser, redan befintlig njursvikt, pågående eller tidigare nefrotoxiska substanser. Följ njurvärden i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Njurfunktion |                      |
| <b>Hjärttoxicitet</b><br>Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Elektrolyter |                      |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>Alopeci (håravfall) mycket vanligt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b><br>Ifosfamid metaboliseras via CYP450 systemet.<br><br>Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av metaboliter som är cytotoxiska eller har andra toxiciteter. (Exempel på CYP450-inducerare är: karbamazepin, kortikosteroider, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, bensodiazepin och Johannesört.)<br><br>Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-hämmare (särskilt CYP3A4- och CYP2B6-hämmare) kan minska aktivering och metabolisering av Ifosfamid och därmed påverka effekten. CYP3A4-hämmare kan även ge ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med nefrotoxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, flukonazol, itraconazol, proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir) och makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin).)<br><br>Samtidig administrering av Ifosfamid och disulfiram kan ge ökad ökad koncentration av cytotoxiska metaboliter.<br>I övrigt finns ett antal möjliga farmakodynamiska interaktioner angivna, se FASS.<br>(Här endast några exempel på sådana interaktioner vid samtidig administrering:<br>ACE hämmare - kan orsaka leukopeni<br>Kumarinderivat - kan ge ytterligare förhöjda INR<br>Cisplatin - inducerad hörselnedsättning kan förvärras<br>Tamoxifen - risk för tromboembolisk sjukdom kan öka.) |              |                      |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                      |

**Mesna**

| Observandum                                                                                                                 | Kontroll | Stödjande behandling |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b><br>Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.                               |          | Akutberedskap        |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.                               |          |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.             |          |                      |
| <b>Övrigt</b><br>Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.<br>Värmevallning vanligt.<br>Muskel- och ledvärk förekommer. |          |                      |

**Cytarabin**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kontroll   | Stödjande behandling     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                        | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| <b>Infektionsrisk</b><br>Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                          |
| <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. |            |                          |

Fortsättning på nästa sida

## Cytarabin (Fortsättning)

| Observandum                                                                                                                                                                                                                             | Kontroll | Stödjande behandling |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>CNS påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                     |          |                      |
| 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.                                                                                                        |          |                      |
| <b>Ögonpåverkan</b>                                                                                                                                                                                                                     |          | Kortikosteroid       |
| Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.                                                                                     |          |                      |
| <b>Immunologisk reaktion</b>                                                                                                                                                                                                            |          | Kortikosteroid       |
| Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, benskärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom. |          |                      |
| <b>Extravasering</b>                                                                                                                                                                                                                    |          |                      |
| <b>Grön</b>                                                                                                                                                                                                                             |          |                      |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                                                                                                                                             |          |                      |

## Etoposid

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kontroll            | Stödjande behandling     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |                          |
| Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.                                                                                                                                                                                                    |                     |                          |
| <b>Hematologisk toxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Blodvärden          | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                          |
| <b>Hudtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                          |
| Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                          |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Biverkningskontroll | Antiemetika              |
| Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                          |
| <b>Övrigt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |                          |
| 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).                                                                                                                                                                                                        |                     |                          |
| <b>Extravasering</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     | Värme                    |
| <b>Gul</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     |                          |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                          |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                          |
| Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.                                                                                                                                                                                                             |                     |                          |
| Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.                                                                                                                                                                                                        |                     |                          |
| Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearance. 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. |                     |                          |



**Filgrastim****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 andningssvikt (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.

Mjältruftur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk

Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.

**Versionsförändringar****Version 1.5**

Rituximab Infusionstid 30 min har lagts till. Anvisningar för ordination - text Rituximab efter komplikationsfri infusion har ändrats. Flödesschema-Tabletter som morgon, middag och kvällsdos samt länkat kommentar.

**Version 1.4**

Anvisningar för ordination - Text om hydrering före och efter Metotrexat har lagts till. Mängden Natriumbikarbonat i prehydreringen har ökat till 120 mmol, i posthydreringen till 60 mmol. Förtydligat att det är Kaliumklorid som avses. Ändringarna är desamma också i administrationsschemat.

Referens till vårdprogram ALL borttagen.

**Version 1.3**

Administrationsschema - dag 1 - justerat kommentar Premedicinering för Rituximab så den ligger före Rituximab.

Dag 5 - Cytarabin-infusion, tagit bort kommentar "Startas 12 timmar..." på den första av dessa infusioner.

**Version 1.2**

Flödesschema- Lagt til kommentar om Pre med före rituximab + länkat kommentar

**Version 1.1**

Lagt till patientinformationen

**Version 1.0**

Regimen fastställdes