

## Antitumoral regim - Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

RegimID: NRB-1315

### Rituximab-FC intravenös, kur 1, startdos (Rituximab-Cyklofosfamid-Fludarabin i.v.)

Diagnoskod: C91.1

Kurintervall: 28 dagar

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Rituximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3,5 tim.	375 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Fludarabin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	25 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Cyklofosfamidmonohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	250 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m <sup>2</sup>	x1																				
2. Fludarabin Intravenös infusion 25 mg/m <sup>2</sup>		x1	x1	x1																	
3. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 250 mg/m <sup>2</sup>		x1	x1	x1																	

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m <sup>2</sup>								
2. Fludarabin Intravenös infusion 25 mg/m <sup>2</sup>								
3. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 250 mg/m <sup>2</sup>								

Emetogenicitet: Medel

#### Behandlingsöversikt

Utvärdering efter 2-3 kurer. Om känslig sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4-6 kurer.

### Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Infektionsprofylax mot pneumocystis skall fortgå minst 6 månader efter avslutad behandling. Profylax mot herpes rekommenderas i 3-6 månader efter avslutad behandling.

Vid transfusionsbehov rekommenderas bestrålat blod under och 6 månader efter behandling med Fludarabin.

Vid hög tumörbörda med risk för tumörlyssyndrom kan Rituximab uteslutas vid kur 1.

### Anvisningar för ordination

Hydrering och behandling med Allopurinol bör ges inför behandlingsstart.

*Rituximab* - Premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt och Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetrizin 10 mg peroralt. Steroider kan övervägas vid tidigare reaktion eller enligt lokal rutin.

Första infusionen: Inledande infusionshastigheten är 50 mg/timme. Efter de första 30 minuterna kan hastigheten gradvis ökas med 50 mg/timme var 30:e minut till maximalt 400 mg/timme.

### Dosjustering rekommendation

Dosreduktion sker genom att i första hand minska antalet behandlingsdagar.

## Biverkningar

Rituximab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Puls Blodtryck	Paracetamol Antihistamin 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 cytokinfrisättningsyndrom (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.		
<b>Infektionsrisk</b>		Infektionsbehandling/profylax
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 Allopurinol
Hyperurikemi kan uppstå till följd av snabb lyses av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. 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 synrubbning), utred vid misstanke, se FASS.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Alopeci finns rapporterat vid kombination med andra antitumorala läkemedel. Fallrapporter finns om svåra hudreaktioner så som toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Fludarabin</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Ökad risk för infektioner, lunginflammation. Svåra opportunistiska infektioner har inträffat.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkningar vanliga. Diarré förekommer. Stomatit förekommer.		
<b>CNS påverkan</b> Perifer neuropati förekommer. Konfusion finns rapporterat.  PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) har rapporterats sällsynt, vid misstanke (symtom kan innefatta huvudvärk, kräkningar, kramper, förvirring, somnolens bland annat) gör uppehåll och utred, se FASS.  Mycket höga doser (högre än rekommenderade doser) är associerade med relativt stor andel mycket allvarliga neurologiska biverkningar, se FASS.	Monitorering	
<b>Immunologisk reaktion</b> Transfusionsassocierad graft versus host sjukdom har observerats efter transfusion av obestrålat blod hos patienter som behandlats med Fludarabin. Dödsfall som följd av denna sjukdom har rapporterats.  Immunologisk hemolytisk anemi finns rapporterat.	Monitorering Blodvärden	Bestrålade blodprodukter
<b>Tumörlyssyndrom</b> 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Cyklofosamidmonohydrat</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Cystit</b> Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m <sup>2</sup> . Barn har angett doser över 1 g/m <sup>2</sup> som behov av Mesna profylax.	Monitorering	Hydrering Mesna
<b>Hög emetogenicitet</b> Illamående, kräkningar vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
<b>Tumörlyssyndrom</b> 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeci (hårfall) förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

## Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

### Observandum

### Kontroll

### Stödjande behandling

#### Interaktionsbenägen substans

Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämrad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.

Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

#### Extravasering

##### Grön

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

## Versionsförändringar

### Version 1.1

Regimen arkiveras. Ej aktuell i nytt VP. (arkiverad)

### Version 1.1

. (arkiverad)

### Version 1.1

lagt till patientinfo