Antitumoral regim - Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

RegimID: NRB-1317

# Rituximab-FC peroral, kur 2 osv, underhållsdos

(Rituximab-Cyklofosfamid-Fludarabin peroral)
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 | 90 min. | 500 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 2. Cyklofosfamid-monohydrat | Peroral tablett | | | 250 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 3. Fludarabin | Peroral tablett | | | 40 mg/m$^2$ | 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<br>Intravenös infusion<br>500 mg/m$^2$ | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Cyklofosfamidmonohydrat<br>Peroral tablett<br>250 mg/m$^2$ | x1 | x1 | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Fludarabin<br>Peroral tablett<br>40 mg/m$^2$ | x1 | x1 | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Dag | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | Ny kur dag 29 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Rituximab<br>Intravenös infusion<br>500 mg/m$^2$ | | | | | | | | |
| 2. Cyklofosfamidmonohydrat<br>Peroral tablett<br>250 mg/m$^2$ | | | | | | | | |
| 3. Fludarabin<br>Peroral tablett<br>40 mg/m$^2$ | | | | | | | | |

**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.

**Anvisningar för ordination**
*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 infusion av rituximab ges enligt FASS. Efter komplikationsfri infusion kan resterande kurer ges snabbare: 20 % av dosen på 30 minuter och 80 % av dosen på 60 minuter.

Från andra dosen kan Rituximab ges subkutant i dosen 1600 mg.

**Dosjustering rekommendation**
Dosreduktion sker genom att i första hand minska antalet behandlingsdagar.

# Biverkningar

## Rituximab

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | 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. | | |
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker). | | |
| Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla. | | |
| **Infektionsrisk** | | 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. | | |
| **Gastrointestinal påverkan** | | |
| 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. | | |
| **Hjärttoxicitet** | EKG | |
| Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats. | | |
| **Tumörlyssyndrom** | 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. | | |
| **CNS påverkan** | | |
| 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. | | |
| **Hudtoxicitet** | | |
| 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. | | |
| **Extravasering** | | |
| **Grön**<br>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). | | |

## Cyklofosfamidmonohydrat

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **Cystit** | Monitorering | Hydrering<br>Mesna |
| Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosfamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m2. Barn har angett doser över 1 g/m2 som behov av Mesna profylax. | | |

Fortsättning på nästa sida

### Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hög emetogenicitet** | Monitorering | Antiemetika |
| Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer. | | |
| **Tumörlyssyndrom** | 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. | | |

**Hudtoxicitet**
Alopeci (håravfall) förekommer.

**Interaktionsbenägen substans**
Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

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

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

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

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

### Fludarabin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **Infektionsrisk** | Monitorering | |
| Ökad risk för infektioner, lunginflammation. Svåra opportunistiska infektioner har inträffat. | | |

**Gastrointestinal påverkan**
Illamående, kräkningar vanliga. Diarré förekommer. Stomatit förekommer.

Eventuellt mer gastrointestinal påverkan vid po än iv administration, se FASS.

| | | |
|---|---|---|
| **CNS påverkan** | Monitorering | |

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.

| | | |
|---|---|---|
| **Immunologisk reaktion** | Monitorering<br>Blodvärden | Bestrålade blodprodukter |

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.

| | | |
|---|---|---|
| **Tumörlyssyndrom** | 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.

# Versionsförändringar

**Version 1.2**
Regimen arkiveras. Ej aktuell i nytt VP. (arkiverad)

**Version 1.2**
Lagt till patientinfo

**Version 1.1**
Lagt till "Från andra dosen kan Rituximab ges subkutant i dosen 1600 mg."