

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-5804

**BEACOPP 14**

Diagnoskod: C81

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

**Läkemedel**

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cyklofosamid- monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	650 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	25 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		550 mg/m <sup>2</sup>
3. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Prokarbazin	Peroral kapsel			100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Prednison	Peroral tablett			80 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		
7. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	1,4 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta	2 mg	
8. Bleomycin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	10 000 IE/m <sup>2</sup>	kroppsyta	30 000 E	300 000 E

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 650 mg/m <sup>2</sup>	x1														
2. Doxorubicin Intravenös infusion 25 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1												
4. Prokarbazin Peroral kapsel 100 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								
5. Prednison Peroral tablett 80 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								
6. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg				x1											
7. Vinkristin Intravenös infusion 1,4 mg/m <sup>2</sup>								x1							
8. Bleomycin Intravenös infusion 10 000 IE/m <sup>2</sup>								x1							

**Emetogenicitet:** Medel

### Behandlingsöversikt

6 kurer ges (om det ges efter 2 ABVD) och 8 kurer ges (om enbart BEACOPP-14).

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Pneumocystis profylax: Trimetoprim-sulfonamid 160 mg/800 mg 1 x1, måndag, onsdag och fredag eller 1 x 2 måndag, torsdag. Alternativt styrkan 80 mg/400 mg 1x1 dagligen. Ges under hela behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling, eller enligt lokala rutiner.

Herpesprofylax: Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

### Villkor och kontroller för administration

*Doxorubicin* - starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Kontroll av B-glukos.

*Prokarbazin* - Patienten bör varnas för samtidigt alkoholintag, Prokarbazin har antabus-effekt. Mat med högt innehåll av tyramin bör undvikas, se exempel under biverkningar Prokarbazin- övrigt. Intag på kvällen kan minska illamåendet.

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inklusive neutrofila, lever- och elektrolytstatus och kreatinin. För behandlingsstart: LPK  $\geq$  2,5, neutrofila  $\geq$  1,5 och TPK  $\geq$  80 (med stigande trend efter nadir). Vid fördröjning kontrolleras blodstatus med neutrofila dag 3, 7, 10 och 14.

Inför dag 8: Blodstatus inklusive neutrofila.

*Peg-filgrastim* ges dag 4 eller G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges dag 4-11. Förkorta G-CSF vid signifikant "over-shoot". Peg-filgrastim (G-CSF) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

*Prednison*-dosen avrundas med fördel till hela eller halva tabletter (styrka 50 mg).

*Vätska* - minst 2,5 liter/dygn som dryck eller infusion under behandlingsdygnet.

Etoposid dag 2 och 3 kan också ges peroralt. Dosen är då 200 mg/m<sup>2</sup> per dag (biotillgänglighet cirka 50 %).

Doxorubicin - max ackumulerad dos 550 mg/m<sup>2</sup>.

### Dosjustering rekommendation

Etoposid - Vid P/S-albumin < 30 g/L reduceras dosen till 75 % pga högre biotillgänglighet. Vid GFR < 30 ml/min reduceras dosen till 75%.

### Övrig information

Inbördes ordning av de olika substanserna är valfri.

Doxorubicin och cyklofosamid är blandbara i samma infusion.

Prokarbazin = Natulan kapsel 50 mg, licenspreparat.

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

## Biverkningar

### Cyklofosamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
<b>Tumörlyssyndrom</b> Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.	Urat	Hydrering Allopurinol
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeci (hårfall) förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

## Cyklofosamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Cyklofosamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.		
Samtidig administrering av cyklofosamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)		
Samtidig administrering av cyklofosamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)		
Samtidig administrering av cyklofosamid 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).		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	Hjärtfunktion	
Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m <sup>2</sup> bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarmfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symptom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
<b>Starkt vävnadsretande</b>		
Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Röd</b>		Dexrazoxan DMSO
Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		
Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.		

## Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		

Fortsättning på nästa sida

**Etoposid (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hudtoxicitet</b> Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
<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> <b>Gul</b> Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		Värme
<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.		

**Prokarbazin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Leukopeni, trombocytopeni, reversibel påverkan finns angiven, osäkert hur vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkning, minskad aptit, mycket vanligt, men oftast övergående.		
<b>Övrigt</b> Azoospermia och ovariedysfunktion finns rapporterat (eventuellt vid kombination med kemoterapi), kan vara irreversibel.		
<b>Övrigt</b> Undvik alkohol då prokarbazin kan ha en disulfiram (Antabus) liknande effekt. Prokarbazin är en svag MAO hämmare vilket kan ge interaktioner med mat med hög tyraminhalt och ge risk för hypertoni. Det är dock ovanligt med reaktioner, men man kan undvika (åtminstone stora doser av) mögelost, övermogen frukt, fermenterade grönsaker, fermenterad korv (t ex salami), jästextrakt och sojasås/sojabönprodukter.		

Fortsättning på nästa sida

**Prokarbazin (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Anses vara en svag MAO-hämmare.		
Samtidig administrering av antidepressiva (särskilt tricykliska ämnen) och centralstimulantia (metylfenidat och selegilin) med prokarbazin kan ge ökad risk för serotonergt syndrom.		
Samtidig administrering av antipsykotika (fentiazin, thiopental) med prokarbazin kan ge ökade biverkningar av antipsykotika så som CNS depression.		
Samtidig administrering av Clozapin med prokarbazin kan öka risk för agranulocytos.		
Samtidig administrering av enzym-inducerande antiepileptika kan öka risk för allergisk reaktion (hypersensitivity) av prokarbazin.		
Samtidig administrering av hypertoni medicin med prokarbazin kan ge ökad effekt av hypertoni medicin.		
Samtidig administrering av antihistaminer för systemiskt bruk med prokarbazin och risk för CNS-depression (mekanism okänd), detta är en tidigare uppgift från regimbibliotekets text, men verifieras ej i SmPC eller Lexicomp, osäker uppgift.		

**Prednison**

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

**Pegfilgrastim**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Andningsvägar</b>		
Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).		
<b>Smärta</b>		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		
<b>Övrigt</b>		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapilläräckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältraktur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

**Vinkristin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		Akutberedskap
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
<b>Neuropati</b>		Biverkningskontroll
Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.		

Fortsättning på nästa sida

**Vinkristin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Starkt vävnadsretande</b> Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
<b>Extravasering</b>		Värme
<b>Röd</b>		Hyaluronidas
<p>Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).            Central infart rekommenderas.            Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider.            Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.            Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.</p>		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Metaboliseras via CYP3A.		
<p>Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarigare biverkningar och snabbare uppträdande av dem.            Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.</p>		

**Bleomycin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Biverkningskontroll	
Feber och frossa infusionsdagen är vanligt, oftast endast symtomatiskt.		
<b>CAVE syrgas</b> Ökar risk för lungtoxicitet. Reducering av syrgasbehandling vid operation.		
<b>Andningsvägar</b> Interstitiell pneumoni. Dos- och åldersrelaterad när totaldosen överstiger 300 000 IE. Andningsbesvär eller auskultatoriska biljud bör föranleda utredning och paus i behandlingen tills orsak klarlagd. Bredspektrumantibiotika och kortikosteroider ges frikostigt vid misstanke. Ökad risk även vid lägre doser vid hög ålder, strålbehandling av thorax, nedsatt njurfunktion, andra lungsjukdomar, hög syrgastillförsel (exempelvis vid operation), thoraxkirurgi.		
<b>Hypotension</b>	Blodtryck	
Ortostatisk hypotension, överväg adekvat behandling.		
<b>Hudtoxicitet</b> Kan ge övergående, långvarig hyperpigmentering/missfärgning av huden.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Versionsförändringar****Version 3.4**

Regimen till öppet arkiv efter genomgång av granskare (arkiverad)

**Version 3.4**

Lagt till information om Prokarbazin och mat med högt tyramininnehåll.

**Version 3.3**

Info om möjligt byte Prednison till Prednisolon.

**Version 3.2**

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad.

**Version 3.1**

Lagt till patientinfo

**Version 3.0**

I regimen anges peg-filgrastim i första hand med filgrastim som alternativ. Uppdatering kring profylax och synkronisering i text med övriga BEACOPP-regimer.