

Antitumoral regim - Lymfom BV-CHEP 21 (Brentuximab

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

RegimID: NRB-6221

vedotin-Cyklofosfamid-Doxorubicin-Etoposid)

Indikation: T-cellslymfom C84

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	750 mg/m ²	kroppsyta		
2. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	50 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
3. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m ²	kroppsyta		
4. Brentuximab vedotin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,8 mg/kg	kroppsvikt	180 mg	
5. Etoposid	Peroral kapsel			100 mg/m ²	kroppsyta		
6. Prednison	Peroral tablett			50 mg/m ²	kroppsyta		
7. Filgrastim	Subkutan 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. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 750 mg/m ²	x1																					
2. Doxorubicin Intravenös infusion 50 mg/m ²	x1																					
3. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m ²	x1																					
4. Brentuximab vedotin Intravenös infusion 1,8 mg/kg	x1																					
5. Etoposid Peroral kapsel 100 mg/m ²		x2	x2																			
6. Prednison Peroral tablett 50 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1																	
7. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1											

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

T-cellslymfom (CD30-positivt).

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Alltid profylax mot Pneumocystis. Profylax mot herpes och svamp enligt lokala rutiner.

Villkor och kontroller för administration

Brentuximab vedotin - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Kontroll av blodtryck och puls.

Kontroll av perifer neuropati.

Cyklofosamid, Doxorubicin och Etoposid ges först, i valfri ordning, därefter ges Brentuximab vedotin.

Etoposid

Dosering i förhållande till måltid: Tas på fastande mage

Anvisningar för ordination

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

Brentuximab vedotin - Om patienten väger mer än 100 kg ska dosen beräknas på 100 kg.

Om reaktion vid första infusionen ges premedicinering, t.ex Paracetamol 1 g po, Desloratadin 10 mg po och Betapred 4 mg iv, ges 30-60 minuter före infusionen.

Kontroll av neuropati.

Dessa symptom kan behöva utvärderas:

Buksmärta (pankreatit)

Hosta, dyspné (pumonell toxicitet)

Infektioner (pneumoni, sepsis)

G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 4 i 6-10 dygn eller tills LPK >10. Om Peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 4. Den första dosen får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikabehandling.

Dosen för Prednison avrundas med fördel till hela eller halva tabletter (styrka 50 mg).

Dosjustering rekommendation

Neutrofiler: 0,5-1,0 - Avvakta med dosen tills toxiciteten återgår till \leq grad 2 eller utgångsläget.

Sensorisk och motorisk neuropati:

Grad 1 (parestesi och/eller bortfall av reflexer, utan funktionsnedsättning) - ingen dosändring.

Grad 2-3 (påverkad funktion) - Avvakta med dosen tills toxiciteten återgår till ≤ 1 eller utgångsläget. Starta därefter behandlingen med reducerad dos, 0,9 mg/kg varannan vecka.

Grad 4 (sensorisk neuropati som är handikappande eller motorisk neuropati som är livshotande eller leder till förlamning) - Avbryt behandlingen.

Vid lågt S-Albumin <30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75 %.

Övrig information

Urinen kan färgas röd av Doxorubicin.

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

Biverkningar

Cyklofosamidmonohydrat

Observandum

Hematologisk toxicitet

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Kontroll

Blodvärden

Stödjande behandling

Enligt lokala riktlinjer

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna
Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m ² . Barn har angett doser över 1 g/m ² som behov av Mesna profylax.		
Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika
Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb 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.		
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) förekommer.		
Interaktionsbenägen substans 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).		
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	
Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Riskerna ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m ² bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarmfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.		
Gastrointestinal påverkan Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
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.		
Starkt vävnadsretande Antracykliner skall ges via central infart.		

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering (Röd)		Kyla Dexrazoxan DMSO
<p>Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).</p> <p>Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.</p> <p>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.</p>		

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
<p>Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.</p>		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.</p>		
Hudtoxicitet		
<p>Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.</p>		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
<p>Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.</p>		
Övrigt		
<p>Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid.</p> <p>Lågt serum-albumin ger ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).</p>		
Extravasering (Gul)		Värme
<p>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).</p> <p>Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit.</p> <p>Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.</p>		
Interaktionsbenägen substans		
<p>Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.</p> <p>Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.</p> <p>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.</p> <p>Samtidig administrering av antiepileptiska mediciner med Etoposid kan medföra risk för sämre effekt av antiepileptisk medicin, dock vaga uppgifter, se FASS.</p> <p>Samtidig administrering av warfarin med Etoposid kan ge ökad effekt warfarin och därmed förhöjda PK/INR värden, vilket kräver ökad övervakning.</p> <p>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.</p>		

Brentuximab vedotin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Antihistamin Paracetamol Kortikosteroid
<p>Övervakning under och efter infusion.</p>		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.</p>		
Infektionsrisk		
<p>Ökad infektionsrisk.</p>		

Fortsättning på nästa sida

Brentuximab vedotin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Neuropati Perifer neuropati, framförallt sensorisk, men även motorisk. Vanligt, kan bli uttalad. Ofta reversibel, men tid till besvärsfrihet kan variera. Eventuellt behov av dosjustering, tillfälligt uppehåll eller utsättning av behandling, se FASS.	Monitorering	
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 synrubbing), för handläggning vid misstanke se FASS.		
Gastrointestinal påverkan Diarré, illamående, kräkning, obstipation och buksmärta vanligt. Pankreatit har rapporterats.	Biverkningskontroll	
Levertoxicitet Förhöjda transaminaser förekommer. Fallrapporter om allvarlig levertoxicitet, riskökning möjligt samband med tidigare leversjukdom, förhöjda transaminaser vid behandlingsstart, komorbiditet och samtidig annan läkemedelsbehandling. Följ med blodprover, eventuell dosjustering, se FASS.	Leverfunktion	
Hudtoxicitet Klåda, utslag och alopeci vanligt. Fallrapporter finns om Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.		
Övrigt Huvudvärk, muskelvärk och ledvärk vanligt, oftast mild till måttlig. Hosta och trötthet. Hyperglykemi. Viktminskning.		
Tumörlyssyndrom 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. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.	Urat	Hydrering Allopurinol
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av Brentuximab vedotin och Bleomycin är kontraindicerad på grund av hög risk för pulmonell toxicitet, se FASS. Samtidig administrering av Brentuximab vedotin med starka CYP3A4- och P-gp-hämmare förändrar inte koncentration av Brentuximab vedotin, men den antimikrotubulära substansen MMAE ökar och därav kan förekomsten av neutropeni öka. (Exempel på stark CYP3A4 och P-gp-hämmare är Ketokonazol.) Samtidig administrering av Brentuximab vedotin med stark CYP3A4-inducerare förändrar inte koncentration av Brentuximab vedotin, men vissa studier antyder att mätbara MMAE metaboliter kan minska. (Exempel på stark CYP3A4-inducerare är Rifampicin.)		

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Hårfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
Övrigt Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid. Lågt serum-albumin ger ökning av obundet/fritt Etoposid, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		

Fortsättning på nästa sida

Etoposid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad 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 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.		
Övrigt		
Etoposid peroralt har en dosberoende biotillgängligheten. En peroral dos på 100 mg är jämförbar med en intravenös dos på 75 mg; 400 mg po med 200 mg iv. Variabilitet hos en och samma patient (d.v.s. mellan kurer) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering, se FASS.		
Dagliga doser över 200 mg är därför uppdelade i två doser per dag, då det annars finns risk för att upptagen dos blir för låg.		
Etoposidkapslar finns i styrkan 50 mg.		

Prednison

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

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.		
Kapillärleckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Versionsförändringar

Version 1.6

Text premedicinering vid eventuell infusionsreaktion har ändrats.

Version 1.5

Delat upp dygnsdosen Etoposid po X2, pga bättre biotillgänglighet enligt uppgifter i FASS.

Version 1.4

Information om möjligt byte Prednison-Prednisolon

Version 1.3

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad.

Version 1.2

Alternativt regimnamn - ordningen ändrad så att Brentuximab-vedotin står först

Version 1.1

Lagt till patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes.