

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-6221

**BV-CHEP 21** (Brentuximab vedotin-Cyklofosamid-Doxorubicin-Etoposid)

Diagnoskod: C84

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cyklofosamidmonohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	750 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	50 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		550 mg/m <sup>2</sup>
3. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. Prednison	Peroral tablett			50 mg/m <sup>2</sup>	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. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 750 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
2. Doxorubicin Intravenös infusion 50 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
3. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
4. Brentuximab vedotin Intravenös infusion 1,8 mg/kg	x1																						
5. Etoposid Peroral kapsel 100 mg/m <sup>2</sup>		x2	x2																				
6. Prednison Peroral tablett 50 mg/m <sup>2</sup>	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 Peroral kapsel

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  $\leq 1$  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
<b>Cystit</b>	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 <sup>2</sup> . Barn har angett doser över 1 g/m <sup>2</sup> som behov av Mesna profylax.		
<b>Hög emetogenicitet</b>	Monitorering	Antiemetika
Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	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.		
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeci (håravfall) förekommer.		
<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> Klassas som 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 antracyclininducerad 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 (vänsterkammarmarkering) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom 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 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.		
<b>Starkt vävnadsretande</b> Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		

Fortsättning på nästa sida

**Doxorubicin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Extravasering</b> 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
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
<p>Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.</p>		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.</p>		
<b>Hudtoxicitet</b>		
<p>Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.</p>		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	Antiemetika
<p>Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.</p>		
<b>Övrigt</b>		
<p>Vid serum-albumin &lt;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>		
<b>Extravasering</b>		Värme
<b>Gul</b>		
<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>		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
<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
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		Antihistamin Paracetamol Kortikosteroid
<p>Övervakning under och efter infusion.</p>		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.</p>		

Fortsättning på nästa sida

**Brentuximab vedotin (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Infektionsrisk</b> Ökad infektionsrisk.		
<b>Neuropati</b> 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	
<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), för handläggning vid misstanke se FASS.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré, illamående, kräkning, obstipation och buksmärta vanligt. Pankreatit har rapporterats.	Biverkningskontroll	
<b>Levertoxicitet</b> 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	
<b>Hudtoxicitet</b> Klåda, utslag och alopeci vanligt. Fallrapporter finns om Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.		
<b>Övrigt</b> Huvudvärk, muskelvärk och ledvärk vanligt, oftast mild till måttlig. Hosta och trötthet. Hyperglykemi. Viktminskning.		
<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. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b> Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Fallrapporter om lokal vävnadsskada, nekrotiskt sår, blåsbildning. Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringssdokument.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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**

<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 ökning av obundet/fritt Etoposid, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		

Fortsättning på nästa sida

**Etoposid (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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 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.		
<b>Övrigt</b>		
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**

<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, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		

**Filgrastim**

<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 andningssvikt (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.		
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.