

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-5298

**CHAP 21** (Cyklofosfamid-Brentuximab vedotin-Doxorubicin)

Diagnoskod: C84

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cyklofosfamid-monohydrat	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. Brentuximab vedotin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,8 mg/kg	kroppsvikt	180 mg	
4. Prednison	Peroral tablett			50 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	Ny kur dag 22
1. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 750 mg/m <sup>2</sup>	x1																					
2. Doxorubicin Intravenös infusion 50 mg/m <sup>2</sup>	x1																					
3. Brentuximab vedotin Intravenös infusion 1,8 mg/kg	x1																					
4. Prednison Peroral tablett 50 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1																	

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

T-cellslymfom (CD30-positivt).

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

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

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.

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

### 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, Ondansetron 8 mg iv 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)

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. Överväg tillägg av G-CSF i efterföljande kurer för patienter som utvecklar neutropeni grad 3-4.

*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, 1,2 mg/kg var 3:e vecka.

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

### Övrig information

Koncentrationsintervall av Brentuximab-vedotin ska vara 0,4-1,2 mg/ml i infusionsvätskan. Vid standarddos 1,8 mg/kg och patient  $>60$  kg kan man använda 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml. För lägre dos och patient  $<60$  kg används 150 ml Natriumklorid 9 mg/ml.

Urinen kan färgas röd av Doxorubicin.

## Biverkningar

### Cyklofosamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödande 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 (håravfall) förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

**Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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, ciprofloxacina, flukonazol, itraconazol, 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).		
<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 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 <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 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.		
<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.		

**Brentuximab vedotin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		Antihistamin Paracetamol Kortikosteroid
Övervakning under och efter infusion.		

Fortsättning på nästa sida

**Brentuximab vedotin (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>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 buksmärtor vanligt. Pankreatit har rapporterats.	Biverkningskontroll	
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda transaminaser förekommer. Fällrapporter 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> 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
<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.		Kyla
<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.)		

**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.		

**Referenser**

Horwitz et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019, 393: 229-240.

## Versionsförändringar

### Version 1.0

Arkiverad - har ersatts av BV-CHP. (arkiverad)