Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-14819

DA-TEDDI-R

Diagnoskod: C85,1
Kurintervall: 21 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	30 min.	375 mg/m^2	kroppsyta		
2. Dexametason	Peroral tablett			10 mg	standarddos		
3. Ibrutinib	Peroral tablett			560 mg	standarddos		
4. Doxorubicin Liposomalt	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	45 mg/m^2	kroppsyta		
5. Temozolomid	Intravenös infusion	Specialspädning	90 min.	100 mg/m^2	kroppsyta		
6. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	50 mg/m^2	kroppsyta		
7. Filgrastim	Subkutan injektion			30 ME	standarddos		

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. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m^2	x1	x1																				
2. Dexametason Peroral tablett 10 mg	x2	x2	x2	x2	x2																	
3. Ibrutinib Peroral tablett 560 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1												
4. Doxorubicin Liposomalt Intravenös infusion 45 mg/m^2		x1																				
5. Temozolomid Intravenös infusion 100 mg/m^2		x1	x1	x1	x1																	
6. Etoposid Intravenös infusion 50 mg/m^2		x1	x1	x1	x1																	
7. Filgrastim Subkutan injektion 30 ME						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Vid recidiv av aggressivt B-cellslymfom med CNS-engagemang.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden och CRP.

Startvärden: Neutrofila > 1.0 och TPK >75.

Hepatit B-virusstatus ska fastställas innan behandling med Ibrutinib startas. Risk för reaktivering av hepatit B.

EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

Kontroll av vänsterkammarfunktion.

Infektionsförebyggande mot Profylax mot pneumocystis jiroveci pneumoni (PCP), Herpes zoster och Aspergillos:
Tom till 3 månader efter avslutad behandling ges med T. Bactim 1x1 (400 mg/80 mg), T. Valtrex 250 mg x 2, T. Isavuconazole-starta med laddningsdos 200 mg x 2 i 3 dagar, därefter 200 mg x 1.

Rituximab - Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

Profylax njurpåverkan: Allopurinol ges 300 mg x1/dag under behandlingsdagarna.

Villkor och kontroller för administration
T. Ibrutinib: Missad dos kan tas under samma dag men INTE extra dos dagen efter för att kompensera för missad dos.

Får inte tas tillsammans med grapefruktjuice. Kosttillskott såsom fiskolja och E-vitaminpreparat ska undvikas.

Doxorubicin liposomalt: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Första dosen ges på 2 timmar, därefter ges infusionen på 1 timma. **Glukos 50 mg/ml** används som infusionsvätska och i spoldropp, inkompatibelt med Natriumklorid.

Kontroll av hand-fotsyndrom, stomatit.

Totalvätska in/ut 3L/24 h som standard, högre vid TLS-risk (tumörlyssyndrom).

Ibrutinib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Anvisningar för ordination
Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden och CRP.

Rituximab - premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt, Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetirizin 10 mg peroralt. Steroider kan övervägas vid tidigare reaktion eller enligt lokal rutin.

Första infusion med Rituximab ges enligt FASS. Efter komplikationsfri infusion kan resterande kurer ges på 30 minuter.

Dexametason - tabletter finns i styrkor 1 och 4 mg. Dosen avrundas uppåt.

Ibrutininb: Reversibel lymfocytökning ses ofta initialt efter insatt behandling. Ökad risk för förmaksflimmer.

Warfarin eller andra K vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med Ibrutinib. Läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för Ibrutinib och bör undvikas.

G-CSF dos 30 ME och dygn, ges med start dag 6 (minst 24 timmar efter avslutad cytostatikainfusion) ges tills passerat nadir + Neutrofila >1.0.

Dosjustering rekommendation
Ibrutinib: Seponeras om TPK <25, eller TPK<50 + signifikant blödning.

Ta ställning vid dessa värden:

Etoposid: GFR <50 samt Billirubin över normalgräns.

Doxorubicin liposomalt: Billirubin över normalgräns eller ASAT/ALAT > 2x övre normalgräns.

Ibrutinib: GFR <30 samt nedsatt leverfunktion.

Neutrofila <1,0 och TPK <75 - behandlingen skjuts upp.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-5b-1-dag/ med start dag 2 men utan betametason då regimen innehåller dexametason.

Övrig information
Långvariga penier vanliga. Om stamcellsskörd, överväg detta tidigt under behandling och ge ev annan kur som skördekur.

Biverkningar

Rituximab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Paracetamol Antihistamin 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 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
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Dexametason

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

CNS påverkan
Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.

Endokrinologi
Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.

Hudtoxicitet
Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårläkning.

Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.

Gastrointestinal påverkan
Besvär med illamående och magsår förekommer.

Ibrutinib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Blödningar förekommer, kan bli allvarliga. Blödningsrisk bör beaktas vid operativa åtgärder och eventuell utsättning av Ibrutinib 3 till 7 dagar före kirurgi. Lymfocytos förekommer, är reversibel, om mycket stort antal lymfocyter (> 400 000/mikrol) finns risk för leukostas.

Infektionsrisk
Infektioner vanliga, kan bli allvarliga. Dödsfall har rapporterats, de flesta av de fallen har samtidigt haft neutropeni.

Fallrapporter om reaktivering av Hepatit B finns, HBV test skall göras före start av behandling.

Hjärttoxicitet
Arytmier (förmaksflimmer, förmaksfladder och ventrikulär takyarytmi) och hjärtsvikt förekommer. Kan bli allvarliga, enstaka fatala händelser finns rapporterade. Ökad risk vid tidigare arytmier, hypertension, ålder >70 år, tidigare hjärtsjukdom, diabetes, akut infektion eller samtidig andra hjärttoxiska substanser. Överväg nytta-risk före behandlingsstart, eventuellt EKG och VK-funktionskontroll.

Hypertoni Blodtryck
Hypertoni vanligt, kan bli allvarlig. BT kontroller regelbundet och vid behov insättning av antihypertensionsbehandling.

CNS påverkan
Yrsel, huvudvärk vanligt. Perifer neuropati förekommer. Cerebrovaskulära händelser (TIA, ischemisk stroke) har rapporterats. PML (progressive multifokal leukoencephalopati) fallrapporter finns. Gör uppehåll i behandling och utred på misstanke vid symtom på nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Permanent utsättning om diagnos ställs.

Gastrointestinal påverkan
Diarré mycket vanligt, oftast mild och övergående. Illamående vanligt, Kräkningar, förstoppning och stomatit förekommer.

Hudtoxicitet
Utslag vanligt.

Övrigt
Muskuloskeletala smärtor och ledvärk förekommer liksom yrsel och huvudvärk.

Interaktionsbenägen substans
Samtidig administrering av starka hämmare av CYP3A4 med Ibrutinib bör undvikas då exponeringen för Ibrutinib kan öka kraftigt. (Exempel på starka hämmare av CYP3A4 är: ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol och posakonazol.)

Samtidig administrering av måttliga hämmare av CYP3A4 med Ibrutinib kan öka exponeringen för Ibrutinib och kan medföra behov av dosjustering. (Exempel på måttliga hämmare av CYP3A4 är: flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron och dronedaron.)

Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A4 med Ibrutinib bör undvikas då exponeringen för Ibrutinib kan minska kraftigt. (Exempel på starka inducerare av CYP3A4 är: karbamazepin, rifampicin, fenytoin och Johannesört.)

Doxorubicin Liposomalt

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls	Akutberedskap
	Blodtryck	Antihistamin

Längre infusionstid vid första behandlingen eller vid reaktion, inte högre hastighet än 1 mg/minut.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hjärttoxicitet Hjärtfunktion
Risk för hjärtsvikt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot hjärtat eller tidigare behandling med antracykliner eller antracenedioner. Utgångsvärde på vänsterkammarfunktion bör finnas. Kumulativ livstidsdos över 450-550 mg/m2 skall inte överskridas utan ny vänsterkammarfunktionsbedömning och bedömning av risk-nyttoförhållandet för patienten.

Hudtoxicitet
I studier har knappt hälften av patienterna rapporterat PPE, (palmoplantarerytrodysestesi / hand och fot syndrom) dvs smärtsamma, rödfläckiga hudutslag, oftast efter två eller tre behandlingscykler. Förbättring sker vanligtvis efter en till två veckor och i vissa fall kan det ta upp till 4 veckor eller längre för fullständig läkning.

Slemhinnetoxicitet
Stomatit vanligt.

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin Liposomalt (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Kyla
Gul		Dexrazoxan

Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Vid konstaterad extravasering av liposomal antracyklin kan det övervägas att följa instruktionen i övrigt för antracykliner, dvs överväg behandling med Dexrazoxan (Savene) inom 6 timmar, se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Det finns möjlig god effekt av Dexrazoxan, men det är off-label användning.

Faktaunderlaget är dock vagt, eventuellt talar en djurstudie för att användning av Dexrazoxan minskar risken för nekros/sårbildning. Några patientfall har erhållit Dexrazoxan långt senare än 6 timmar efter extravaseringen. Vissa publikationer antyder god effekt av endast lokal behandling med kyla. Individuella överväganden krävs.

Temozolomid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos..

Infektionsrisk — Infektionsbehandling/profylax

Risk för opportunistiska infektioner (som pneumocystis jirovecii.). Ökad risk vid långtidsbehandling, kombination med kortikosteroider eller strålbehandling. Antibiotikaprofylax rekommenderas under 42-dagars schema vid strålbehandling, bör även övervägas vid konkomitant behandling enligt Perry samt vid monoterapi.

Risk för reaktivering av infektioner (som HBV, CMV).

Hudtoxicitet

Hudutslag vanligt. Klåda förekommer. Håravfall/alopeci kan förekomma.

Gastrointestinal påverkan

Illamående och kräkning förekommer (klassad som medelemetogent). Diarré, förstoppning förekommer. Stomatit, buksmärta förekommer.

Levertoxicitet — Leverfunktion

Leversvikt finns som fallrapporter. Leverfunktionsvärden bör kontrolleras.

Graviditetsvarning

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och till och med minst 6 månader efter behandlingens slut. Män med fertil kvinnlig partner ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och till och med 3 månader efter behandlingens slut.

Extravasering		Kyla
Gul		

Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap

Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hudtoxicitet

Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.

Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika

Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.

Övrigt

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).

Fortsättning på nästa sida

Etoposid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Värme
Gul 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.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence. Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence. Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. 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.		

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 Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		Paracetamol
Övrigt Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. Kapillärläckagesyndrom 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.		

Referenser

Phase I Study of Dose-Adjusted-Teddi-R with Ibrutinib in Untreated and Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma
Kieron Dunleavy, MD et al. Phase I Study of Dose-Adjusted-Teddi-R with Ibrutinib in Untreated and Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma; Blood (2015) 126 (23): 472.

https://ashpublications.org/blood/article/126/23/472/93515/Phase-I-Study-of-Dose-Adjusted-Teddi-R-with

Versionsförändringar

Version 1.1
Ändrat kommentarer i adminblad, lag till sådant som saknats eller hamnat i fel ordning

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Lymfom