

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-14819

**DA-TEDDI-R**

Diagnoskod: C85,1

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Rituximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	375 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Temozolomid	Intravenös infusion	Specialspädning	90 min.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. Etoposid	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	50 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>		x1																				
5. Temozolomid Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>		x1	x1	x1	x1																	
6. Etoposid Intravenös infusion 50 mg/m <sup>2</sup>		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 vänsterkammerfunktion.

*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.

*Ibrutinib:* 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
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Puls Blodtryck	Paracetamol Antihistamin Kortikosteroid
<p>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.</p> <p>Allvarligt cytokinfrisättningsyndrom (svår dyspné, bronkospasm, hypoxi) har rapporterats.</p>		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).</p> <p>Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.</p>		
<b>Infektionsrisk</b>		Infektionsbehandling/profylax
<p>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.</p>		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
<p>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.</p>		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
<p>Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.</p>		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	Urat	Hydrering Allopurinol
<p>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. Vid hög tumörbörda skall Allopurinol ges. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.</p>		
<b>CNS påverkan</b>		
<p>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), utred vid misstanke, se FASS.</p>		
<b>Hudtoxicitet</b>		
<p>Alopeci finns rapporterat vid kombination med andra antitumorala läkemedel. Fallrapporter finns om svåra hudreaktioner så som toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.</p>		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
<p>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).</p>		
<b>Dexametason</b> Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b>		
<p>Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.</p>		
<b>Endokrinologi</b>		
<p>Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.</p>		
<b>Hudtoxicitet</b>		
<p>Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning.</p> <p>Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.</p>		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
<p>Besvär med illamående och magsår förekommer.</p>		

<b>Ibrutinib</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Hematologisk toxicitet</b> 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.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> 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.		
<b>Hjärttoxicitet</b> 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.		
<b>Hypertoni</b> Hypertoni vanligt, kan bli allvarlig. BT kontroller regelbundet och vid behov insättning av antihypertensionsbehandling.	Blodtryck	
<b>CNS påverkan</b> Yrsel, huvudvärk vanligt. Perifer neuropati förekommer. Cerebrovasculära händelser (TIA, ischemisk stroke) har rapporterats. PML (progressive multifokal leukoencefalopati) 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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré mycket vanligt, oftast mild och övergående. Illamående vanligt, Kräkningar, förstoppning och stomatit förekommer.		
<b>Hudtoxicitet</b> Utslag vanligt.		
<b>Övrigt</b> Muskuloskeletal smärta och ledvärk förekommer liksom yrsel och huvudvärk.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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.)		

<b>Doxorubicin Liposomalt</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Längre infusionstid vid första behandlingen eller vid reaktion, inte högre hastighet än 1 mg/minut.	Puls Blodtryck	Akutberedskap Antihistamin
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hjärttoxicitet</b> Risk för hjärtsvikt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot hjärtat eller tidigare behandling med antracykliner eller antracenedioner. Utgångsvärde på vänsterkammarmfunktion bör finnas. Kumulativ livstidsdos över 450-550 mg/m <sup>2</sup> skall inte överskridas utan ny vänsterkammarmfunktionsbedömning och bedömning av risk-nyttoförhållandet för patienten.	Hjärtfunktion	
<b>Hudtoxicitet</b> 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.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit vanligt.		

Fortsättning på nästa sida

**Doxorubicin Liposomalt (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		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 antracyclin kan det övervägas att följa instruktionen i övrigt för antracycliner, 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
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos..		
<b>Infektionsrisk</b>		Infektionsbehandling/profylax
Risk för opportunistiska infektioner (som pneumocystis jirovecii.). Ökad risk vid långtidsbehandling, kombination med kortikosteroider eller strålbehandling. Antibiotikaproylax 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).		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Hudutslag vanligt. Klåda förekommer. Håravfall/alopeci kan förekomma.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Illamående och kräkning förekommer (klassad som medelemetogent). Diarré, förstoppning förekommer. Stomatit, buksmärta förekommer.		
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion	
Leversvikt finns som fallrapporter. Leverfunktionsvärden bör kontrolleras.		
<b>Graviditetsvarning</b>		
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.		
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Följ instruktionen för kylbehandling, 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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.		
<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).		

Fortsättning på nästa sida

**Etoposid (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Extravasering</b>		Värme
<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.		
<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.		

**Filgrastim**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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> Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		Paracetamol
<b>Övrigt</b> Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Mjältruftur 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>

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