

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-12618

**Glofitamab startdoser, kur 1** (inkl. förbehandling med Obinutuzumab)

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Obinutuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4,5 tim.	1000 mg	standarddos		
2. Glofitamab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4 tim.	2,5 mg	standarddos		
3. Glofitamab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4 tim.	10 mg	standarddos		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Obinutuzumab Intravenös infusion 1000 mg	x1																				
2. Glofitamab Intravenös infusion 2,5 mg								x1													
3. Glofitamab Intravenös infusion 10 mg															x1						

**Emetogenicitet:** Minimal**Behandlingsöversikt**

Glofitamabi som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

Se fortsatt behandling i regim Glofitamab kur 2-12.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**

Beredskap för CRS (cytokinstorm). CRS grad 1-2 förekommer hos ca 60-70% av patienterna vid något tillfälle.

Inför kur 1: HCG total på fertila kvinnor (*inom 24 timmar före dos*)

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin, magnesium, fosfat

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD, lipas

Urat, Amylas, CRP, glukos och gamma-GT

**Förbehandling med Obinutuzumab:**

Dag 1 (7 dagar före behandling med Glofitamab startas för att minska antalet cirkulerande och lymfoida B-celler).

Upprepa förbehandling med Obinutuzumab, om dosen 2,5 mg av Glofitamab fördröjs mer än 1 vecka.

Kontroll av blodtryck, överväg tillfällig utsättning av blodtrycksänkande läkemedel pga risk för hypotoni.

*Glofitamab* ges i maximalt 12 kurer där första kuren har ett upptrappningsschema och ges medan patienten är inlagd på avdelning.

Skulle de första doserna som ges under upptrappning inte ge några allvarliga biverkningar kan resterande kurer ges polikliniskt.

Viktigt att patienten är väl hydrerad inför behandlingen och har god diures.

**Villkor och kontroller för administration**

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Blodtryck och puls.

Risk för hypotoni som kan behöva vätskebehandling.

***Glofitamab:***

De första två doserna ska administreras i sjukhusmiljö med övervakning av tecken och symtom på CRS (Cytokinfrisättningsyndrom = feber, hypoxi och hypotension) i minst 10 timmar efter slutförd infusion av den första dosen Glofitamab.

BT, puls temp och andningsfrekvens (NEWS2) vid start av infusion, följ under behandling samt samt efter 30, 60 och 90 minuter efter avslutad infusion.

Glofitamab är hållbar i 16 timmar i rumstemperatur och måste bli rumstempererat före administration.

*Dag 1 Obinutuzumab:* Administreras som en intravenös infusion med 50 mg/timme. Infusionshastigheten trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till maximalt 400 mg/timme.

*Dag 8 och 15 Glofitamab:* Ges på 4 timmar men infusionstiden kan behöva ökas till 8 timmar om patienten bedömts av läkare som hög risk för CRS.

## Anvisningar för ordination

*Varje gång provtas:*

HCG total på fertila kvinnor

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin, magnesium, fosfat

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD, lipas

Urat, Amylas, CRP, glukos och gamma-GT

*Obinutuzumab:*

Hypotension kan inträffa under infusionen. Utsättning av blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före infusion, under varje infusion och under den första timmen efter administrering av Obinutuzumab.

Allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kan förekomma i samband med den första dosen, vilket föranleder noggrann övervakning.

*Premedicinering:* Dag 1 - Betametason 16 mg iv (1 timme innan), tablett Paracetamol 1000 mg och Desloratadin 10 mg iv (30 min innan).

*Glofitamab:*

*Premedicinering:* Dag 1 - Betametason 16 mg, Paracetamol 1000 mg och Desloratadin 10 mg (60 min innan).

OM >6 veckor mellan Glofitamba cykler behöver förbehandling med Obinutuzumab upprepas:

*Premedicinering då:*

Ingen infusionsrelaterad reaktion, ge Paracetamol 1000 mg.

Infusionsrelaterad reaktion, grad 1 eller 2, ge Paracetamol 1000 mg och Desloratadin 10 mg (60 min innan).

Infusionsrelaterad reaktion, grad 3, eller lymfocytantal > 25 innan nästa behandling - ge också Betametason 16 mg (60 min innan).

De första två doserna ska administreras i sjukhusmiljö med övervakning av tecken och symtom på CRS (Cytokinfrisättningssyndrom = feber, hypoxi och hypotension)

i minst 10 timmar efter slutförd infusion av den första dosen Glofitamab.

*Glofitamab:*

För att minimera risken för hypotoni vid eventuellt cytokinfrisättningssyndrom (CRS) ska intravenös vätskebehandling, baserad på klinisk utvärdering och patientens volymstatus, administreras innan infusionen påbörjas.

För patienter med binjureinsufficiens som står på underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider ska justering av kortikosteroiddosen övervägas för att minska risken för hypotoni.

## Dosjustering rekommendation

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS.

## Antiemetika

Ingen rutinmässig behandling.

## Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar. Patienterna ska få patientkortet och uppmanas att alltid ha det med sig.

Kortet beskriver symtomen på CRS och ICANS. Om dessa symtom uppträder ska patienten omedelbart söka medicinsk vård.

Minst 1 dos Tocilizumab för användning i händelse av CRS måste finnas tillgänglig innan Glofitamab infunderas i cykel 1 och 2.

Ytterligare en dos Tocilizumab måste finnas tillgänglig inom 8 timmar från det att den föregående dosen Tocilizumab har använts.

## Biverkningar

<b>Obinutuzumab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid
Störst risk vid första 1000 mg infusion, sedan minskar risk successivt för varje infusion. Oftast mild till måttlig reaktion, men allvarliga händelser finns. Premedicinering med kortikosteroider, se FASS.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni vanliga, oftast milda, men kan bli uttalade. Eventuellt dosuppehåll, se FASS.		
<b>Infektionsrisk</b>		Infektionsbehandling/profylax
Infektioner vanligt. Hepatit B-virus reaktivering förekommer, med fulmant hepatit, leversvikt och dödsfall rapporterade, varför screening för Hepatit B-virus infektion före behandling nödvändigt.		
<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>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Risk för försämring av tidigare hjärtsjukdom, både arytmisjukdom och koronarsjukdom.		
<b>CNS påverkan</b>	Biverkningskontroll	
Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) fallrapporter finns. Överväg diagnos vid nya eller förändrade neurologiska symtom.		
<b>Övrigt</b>		
Muskuloskeletal smärta inkluderande ryggsmärta, ledvärk, bröstsmärta.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Diarré. Förstoppning. Fallrapport med gastrointestinal perforation.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Glofitamab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Övrigt</b>	Monitorering	
Cytokinfriättningsyndrom (CRS) mycket vanligt, oftast grad 1-2, kan nå grad 3-4. Vanligast efter första dos. CRS inkluderar symtom som feber, takykardi, hypotoni och frossa och är svårt att skilja mot akut infusionsreaktion. Premedicinering med antipyretika, antihistamin och glukokortikoid. Tozilizumab måste finnas tillgänglig inför och under behandling och övervakning måste ske minst tio timmar efter först infusionen, se FASS.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.		
<b>Infektionsrisk</b>	Biverkningskontroll	Infektionsbehandling/profylax
Infektionsrisk ökad. Sepsis och lunginflammation omnämns.		
Profylax mot Pneumocystis jiroveci-pneumoni (PCP) och herpesvirusinfektioner rekommenderas starkt.		
Hypogammaglobulinemi förekommer, överväg kontroll Immunglobulinnivåer före och under behandling.		
<b>Övrigt</b>		
Tumörexacerbationer förekommer, kan nå grad 3. Förklarats av inflöde av T-celler till tumörområde och kan därmed orsaka svullnad och smärta lokalt och ge svårighet att skilja mot tumörprogression, se FASS. Kortikosteroider och analgetika bör övervägas.		
<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>CNS påverkan</b>		
Fatigue vanligt. Huvudvärk förekommer. Myelit har rapporterats.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Förstoppning och diarré vanligt. Illamående, kräkning förekommer.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Utslag vanligt.		
<b>Elektrolytrubbning</b>	Elektrolyter	
Elektrolytrubbningar vanliga, kan bli uttalade. Hypokalemi, hyponatremi, hypofosfatemi, hypokalcemi och hypomagnesemi angivna.		

Fortsättning på nästa sida

## Glofitamab (Fortsättning)

**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Graviditetsvarning**

Fertila kvinnliga patienter måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i minst två månader efter sista dosen.

**Extravasering****Grön**

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

**Interaktionsbenägen substans**

Ingen direkt interaktion förväntas via CYP-450 enzymer, men den initiala frisättningen av cytokiner kan hämma CYP-450 enzymer. Samtidig administrering av CYP-450 substrat med snävt terapeutiskt intervall (exempelvis Warfarin och ciklosporin) medför behov av extra kontroll kring detta.

## Versionsförändringar

**Version 1.6**

Antimetika- Ingen rutinmässig behandling.

**Version 1.5**

Justerat infusionstid för obinituzumab från 2 h till 4,5 h för överensstämmelse med information i ordinationstexten.

**Version 1.4**

Tagit bort felaktig kommentar i flödesschemat som hänvisar till tebentafusp.

**Version 1.3**

Stavfel rättat.

**Version 1.2**

Lagt till info om förbehandling i parentes.

**Version 1.1**

patientinfo

**Version 1.0**

Regimen fastställdes.