

Antitumoral regim - Lymfom  
**Hyper-CVAD kur 1,3,5,7**  
 Indikation: Aggressivt B-cellslymfom  
 Kurintervall: 14 dagar

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande  
 RegimID: NRB-388

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	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. Cyklofosamid- monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	300 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	60 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mesna	Peroral tablett			120 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Betametason	Peroral tablett			20 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. 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>
7. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		
8. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	2 mg	standarddos	2 mg	
9. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m <sup>2</sup>	x1														
2. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 300 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2												
3. Mesna Intravenös injektion 60 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2												
4. Mesna Peroral tablett 120 mg/m <sup>2</sup>	x4	x4	x4												
5. Betametason Peroral tablett 20 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1							x1	x1	x1	x1	
6. Doxorubicin Intravenös infusion 50 mg/m <sup>2</sup>				x1											
7. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg	x1														
8. Vinkristin Intravenös infusion 2 mg				x1							x1				
9. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg					x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1			

**Emetogenicitet:** Hög

### Behandlingsöversikt

Fyra kurer ges växelvis med MTX/HIDAC. Kurintervall 14-21 dagar. Kur startas när LPK > 3,0/nanoliter och TPK > 60/nanoliter. Hög tempo eftersträvas.

## Anvisningar för regimen

### Villkor och kontroller för administration

B-glukos. Blodstatus, neutrofila, CRP. Viktkontroll.

### Anvisningar för ordination

Vinkristin 2 mg fast dos.

Premedicinering för Rituximab med paracetamol 1000 mg peroralt, klemastin 2 mg intravenöst eller cetirizin 10 mg peroralt.

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

Subkutan Rituximab i fast dos 1400 mg bör övervägas fr. o. m. andra dosen.

Mesna dos 1 ges i samband med infusionen av Cyklofosamid. Efterföljande doser ges peroralt timme 2 och 6 i dubbel dos.

Om det ges intravenöst minskas dosen till hälften och ges timme 4 och 8. Start av Cyklofosamid infusion var 12:e timme.

Om peg-filgrastim ges denna dag 5, 24 timmar efter avslutad cytostatika.

## Biverkningar

<b>Rituximab</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Observandum</b>		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).		
Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.		
<b>Infektionsrisk</b>		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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
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.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.		
<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. Vid hög tumörbörda skall Allopurinol ges. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
<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 synrubning), utred vid misstanke, se FASS.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
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.		
<b>Extravasering (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Cyklofosfamidmonohydrat

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<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 cyklofosfamid, 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.		

Fortsättning på nästa sida

**Cyklofosamidmonohydrat (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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 (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Mesna Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Buksmäta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

Mesna Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Buksmäta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

Doxorubicin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Blodvärden		
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. 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 (vänsterkammarmfunktion) 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.		

Fortsättning på nästa sida

**Doxorubicin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden finns rapporterat.	Leverfunktion Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.	
<b>Tumörlyssyndrom</b>	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom 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. 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 (Röd)</b>		Kyla 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.		

**Metotrexat**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b> Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärter, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.		
<b>Hudtoxicitet</b> Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet. Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		
<b>Graviditetsvarning</b> Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information. Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem. Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat. Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion. Salicylater, fenybutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		

**Vinkristin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		Akutberedskap
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		

Fortsättning på nästa sida

**Vinkristin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Neuropati</b> Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.	Biverkningskontroll	
<b>Starkt vävnadsretande</b> Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
<b>Extravasering (Röd)</b>  Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infarkt rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Värme Hyaluronidas
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Metaboliseras via CYP3A.  Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem.  Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

**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.  Kapilläräckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration.  Mjältraktur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk  Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

**Versionsförändringar****Version 1.4**

Anvisningar för ordination - Meningen "Dosen kan med fördel blandas i samma infusion som Cyklofosamid." har tagits bort.  
Tillräckliga blandbarhetsdata har inte gått att finna.  
Substanser - Rituximab Infusionstid 30 min har lagts till.  
Anvisningar för ordination - text Rituximab efter komplikationsfri infusion har ändrats.

**Version 1.3**

Administrationsschemat- Lagt till vid Cyklofosamid morgondos, Ges 12 timmar efter föregående dagsinfusion

**Version 1.2**

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad. samt lagt till spoldropp före Cytarabin nr 2

**Version 1.1**

Lagt till patientinfo