

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-1129

**MATRIX** (Rituximab-Cytarabin-Metotrexat-Tiotepa)

Diagnoskod: C83.3

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

| Substans                           | Admini-<br>strering     | Spädning                                    | Infusions-<br>tid | Grunddos/<br>admtillfälle | Beräk-<br>ningsätt | Maxdos/<br>admtillfälle | Max ack.<br>dos |
|------------------------------------|-------------------------|---|-------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Rituximab                       | Intravenös<br>infusion  | 500 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 90 min.           | 375 mg/m <sup>2</sup>     | kroppsyta          |                         |                 |
| 2. Metotrexat                      | Intravenös<br>infusion  | 500 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 3 tim.            | 3500 mg/m <sup>2</sup>    | kroppsyta          |                         |                 |
| 3. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt) | Intravenös<br>injektion |   | 3 min.            | 15 mg                     | standarddos        |                         |                 |
| 4. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt) | Intravenös<br>injektion |   | 3 min.            | 15 mg                     | standarddos        |                         |                 |
| 5. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt) | Intravenös<br>injektion |   | 3 min.            | 15 mg                     | standarddos        |                         |                 |
| 6. Cytarabin                       | Intravenös<br>infusion  | 500 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 1 tim.            | 2000 mg/m <sup>2</sup>    | kroppsyta          |                         |                 |
| 7. Tiotepa                         | Intravenös<br>infusion  |   | 30 min.           | 30 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<br>22 |
|---|----|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|
| 1. Rituximab<br>Intravenös infusion<br>375 mg/m <sup>2</sup>        | x1 |   |   |   |   | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 2. Metotrexat<br>Intravenös infusion<br>3500 mg/m <sup>2</sup>      |    |   |   |   |   |    | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 3. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt)<br>Intravenös injektion<br>15 mg |    |   |   |   |   |    |    | x2 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 4. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt)<br>Intravenös injektion<br>15 mg |    |   |   |   |   |    |    |    | x4 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 5. Kalciumfolinat<br>(vattenfritt)<br>Intravenös injektion<br>15 mg |    |   |   |   |   |    |    |    |    | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 6. Cytarabin<br>Intravenös infusion<br>2000 mg/m <sup>2</sup>       |    |   |   |   |   |    |    | x2 | x2 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |
| 7. Tiotepa<br>Intravenös infusion<br>30 mg/m <sup>2</sup>           |    |   |   |   |   |    |    |    |    | x1 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |

**Emetogenicitet:** Medel

### Behandlingsöversikt

Totalt ges upp till 4 kurer. Utvärdering med MR hjärna efter 2 och 4 kurer. Konsolidering ges med högdoskemoterapi (Tiotepa+Karmustin) eller helhjärnbestrålning.

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

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

### Villkor och kontroller för administration

*Metotrexat* - Före start av behandling ska hydrering och alkalisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara > 7 före start av Metotrexat, om inte ge extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning.

Vikt eller diureskontroll.

*Rituximab* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

## Anvisningar för ordination

S-kreatinin och leverstatus inför varje kur.

*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 snabbare: 20 % av dosen på 30 minuter och 80 % av dosen på 60 minuter.

*Metotrexat - Kalciumfolinat* dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc <0,1 mikromol/L. Doserna kan ges peroralt i samma dos som i.v. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 36, 42, 48, 54 osv tills konc < 0,1 mikromol/L.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring fortsätter hydreringen med 4 L vätska/dygn med tillsats av Natriumbikarbonat och Kalium till metotrexatkoncentrationen <0,1 mikromol/L.

*Cytarabin* - ge kortisoninnehållande ögondroppar, t.ex Prednisolon 0,5 %, 1-2 droppar 3 gånger dagligen, under behandlingsdygnet (dag 2-4).

12 timmar mellan infusionerna.

## Biverkningar

| Rituximab<br>Observandum  | Kontroll          | Stödande behandling                           |
|---|-------------------|---|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>   | Puls<br>Blodtryck | Paracetamol<br>Antihistamin<br>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               |   |
| Kärkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.   |                   |   |
| <b>Tumörllyssyndrom</b>   | Urat              | Hydrering<br>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 synrubbing), 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</b>  |                   |   |
| <b>Grön</b>   |                   |   |
| Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).   |                   |   |

| <b>Metotrexat</b>   | <b>Kontroll</b>  | <b>Stödande behandling</b>                       |
|---|--|--|
| <b>Observandum</b><br><b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.   | Blodvärden   | Enligt lokala riktlinjer                         |
| <b>Infektionsrisk</b><br>Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.   |  | Infektionsbehandling/profylax                    |
| <b>Njurtoxicitet</b><br><br>Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkaliserings av urin (håll U-pH $\geq 7$ genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationsätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.   | Koncentrationsbestämning<br>Njurfunktion<br>U-pH<br>Urinproduktion | Kalciumfolinat<br>Hydrering<br>Natriumbikarbonat |
| <b>Slemhinnetoxicitet</b><br>Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.   | Biverkningskontroll  |  |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.  |  |  |
| <b>Levertoxicitet</b><br>Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzym förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.   | Leverfunktion  |  |
| <b>Andningsvägar</b><br>Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.  |  |  |
| <b>Vätskeretention</b><br>Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.  | Vikt   |  |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. 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><br>Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.  |  |  |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).  |  |  |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b><br>Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.<br><br>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.<br><br>Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.<br><br>Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.<br><br>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). |  |  |

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

| <b>Observandum</b>   | <b>Kontroll</b>     | <b>Stödande behandling</b> |
|--|---------------------|----------------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b><br>Allergiska reaktioner finns rapporterats mycket sällsynt. | Biverkningskontroll |                            |

Fortsättning på nästa sida

**Kalciumfolinat (vattenfritt) (Fortsättning)**

| Observandum   | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|----------|----------------------|
| <b>Övrigt</b>   |          |                      |
| Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter. Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.   |          |                      |
| Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m <sup>2</sup> ) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat).  |          |                      |
| <b>Övrigt</b>   |          |                      |
|   |          | Biverkningskontroll  |
| Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS. |          |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b>   |          |                      |
| Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.  |          |                      |

**Cytarabin**

| Observandum   | Kontroll | Stödjande behandling     |
|---|----------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>   |          |                          |
| Blodvärden  |          | Enligt lokala riktlinjer |
| Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.  |          |                          |
| <b>Infektionsrisk</b>   |          |                          |
| Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.  |          |                          |
| <b>Tumörllyssyndrom</b>   |          |                          |
| Urat  |          | Hydrering<br>Allopurinol |
| Tumörllyssyndrom 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>   |          |                          |
| Vid högdos förekommer CNS påverkan (sänkt medvetande, dysartri och nystagmus). Perifer neuropati finns rapporterat.   |          |                          |
| Nedsatt njur- och leverfunktion, alkoholmissbruk och tidigare CNS behandling (strålbehandling) kan öka risken för CNS-toxicitet.  |          |                          |
| <b>Ögonpåverkan</b>   |          |                          |
|   |          | Kortikosteroid           |
| Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnet används för att förebygga eller minska symtomen.   |          |                          |
| <b>Immunologisk reaktion</b>  |          |                          |
|   |          | Kortikosteroid           |
| Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, benskärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom.   |          |                          |
| <b>Extravasering</b>  |          |                          |
| <b>Grön</b>   |          |                          |
| Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).   |          |                          |

**Tiotepa**

| Observandum  | Kontroll | Stödjande behandling          |
|--|----------|-------------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b>  |          |                               |
| Blodvärden   |          | Enligt lokala riktlinjer      |
| Såvida hematologisk toxicitet inte är behandlingsmålet, följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.   |          |                               |
| <b>Infektionsrisk</b>  |          |                               |
| Infektionsrisk föreligger.   |          | Infektionsbehandling/profylax |
| <b>Immunologisk reaktion</b>   |          |                               |
| GVH (graft versus host) reaktioner. Överkänslighetsreaktioner.   |          |                               |
| <b>CNS påverkan</b>  |          |                               |
| Förvirring, yrsel, huvudvärk, kramp och parestesi vanligt. Nedsatt hörsel och tinnitus vanligt. Kognitiva störningar, hjärnblödning och ångest förekommer. Hallucinationer och rastlöshet beskrivet. |          |                               |

Fortsättning på nästa sida

**Tiotepa (Fortsättning)**

| <b>Observandum</b>  | <b>Kontroll</b>     | <b>Stödjande behandling</b> |
|---|---------------------|-----------------------------|
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta och anorexi/neysatt aptit vanligt. Förstoppning, ileus och perforation i magtarmkanal förekommer. |                     |                             |
| <b>Slemhinnetoxicitet</b><br>Stomatit, esofagit vanligt.  | Biverkningskontroll |                             |
| <b>Hudtoxicitet</b><br>Utslag, klåda och håravfall vanligt. Pigmenteringsrubbingar finns rapporterade.  |                     |                             |
| <b>Övrigt</b><br>Muskelsmärta, ledvärk, feber och asteni vanligt. Smärta vid injektionsställe vanligt. Behandlingsrelaterad sekundär malignitet förekommer.                               |                     |                             |
| <b>Ögonpåverkan</b><br>Dimsyn och konjunktivit.   |                     |                             |
| <b>Levertoxicitet</b><br>Venös ocklusiv leversjukdom.   | Leverfunktion       |                             |
| <b>Njurtoxicitet</b><br>Hematuri, dysuri.   | U-Hb                |                             |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).  |                     |                             |