

## Antitumoral regim - Lymfom

### Hyper-CVAD kur 2,4,6,8 (MTX/HIDAC)

Indikation: Aggressivt B-cellslymfom

Kurintervall: 14 dagar

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

RegimID: NRB-389

## 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. Metotrexat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	200 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Metotrexat	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	22 tim.	800 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		5 min.	30 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
7. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
8. Metylprednisolon	Intravenös injektion		5 min.	40 mg	standarddos		
9. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		
10. 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. Metotrexat Intravenös infusion 200 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Metotrexat Intravenös infusion 800 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 30 mg			x1												
5. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg			x3												
6. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg				x4											
7. Cytarabin Intravenös infusion 3000 mg/m <sup>2</sup>		x2	x2												
8. Metylprednisolon Intravenös injektion 40 mg	x2	x2	x2												
9. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg	x1														
10. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1		

**Emetogenicitet:** Hög

### Behandlingsöversikt

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

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Blodstatus, S-kreatinin, S-bilirubin.

### Villkor och kontroller för administration

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

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

## Anvisningar för ordination

*Patienter > 60 år ges Cytarabin 1000 mg/m<sup>2</sup>.*

Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden och vikt ska ske dagligen under behandlingsdygnet.

*Rituximab* - premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt, Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetrizin 10 mg peroralt.

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

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

### Metotrexat

Hydrering före start: 500 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 120 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen: 3 liter vätska/dygn med tillsatser av 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid per 1000 mL.

*Kalciumfolinat dag 2* startas 42 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, 42, 48, 54 tills konc < 0,1 mikromol/L. Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

*Cytarabin* ges var 12:e timme. Profylaktiskt mot konjunktivit ges ögondroppar med Dexametason eller Prednisolon (t. ex. Isopto-Maxidex eller Prednisolon APL 5 mg/ml).

## Biverkningar

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

<b>Metotrexat Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering 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.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
<b>Levertoxicitet</b> Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymerna 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.		
<b>Andningsvägar</b> Interstitiell pneumoni och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b> 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.		
<b>Hudtoxicitet</b> 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> Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Det finns 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).		
<b>Extravasering (Grön)</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> 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> 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.	Biverkningskontroll	
<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.		

**Kalciumfolinat (vattenfritt)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	
<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.		
<b>Övrigt</b> 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.	Biverkningskontroll	
<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> Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
<b>Tumörlyssyndrom</b> 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<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> Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnet används för att förebygga eller minska symtomen.		Kortikosteroid
<b>Immunologisk reaktion</b> Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom.		Kortikosteroid

Fortsättning på nästa sida

**Cytarabin (Fortsättning)****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Extravasering (Grön)**

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

**Metotrexat****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****CNS påverkan**

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.

**Hudtoxicitet**

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.

**Graviditetsvarning**

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.

**Interaktionsbenägen substans**

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).

**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.

**Versionsförändringar****Version 1.9**

Justerat infusionstid och text om rituximab i enlighet med information i Hyper-CVAD kur 1,3,5,7.

**Version 1.8**

Ändrat ordningen i regimnamnet, mer logiskt att kut 2,4,6, 8 kommer efter 1,2 ...

**Version 1.7**

Anvisningar för ordination - Text om hydrering före och efter Metotrexat har lagts till. Mängden Natriumbikarbonat i prehydreringen har ökat till 120 mmol, i posthydreringen till 60 mmol. Förtydligt att det är Kaliumklorid som avses. Ändringarna är desamma också i administrationsschemat.

**Version 1.6**

Regimnamn - lagt till så att Hyper-CVAD finns med i regimnamnet för att lättare kunna koppla ihop dessa regimer som ges omväxlande.

**Version 1.5**

Anvisningar för ordination - lagt till informationen: Patienter > 60 år ges Cytarabin 1000 mg/m<sup>2</sup>. Förtydligt informationen med kursiveringar.

**Version 1.4**

Administrationsschemat- Lagt till Dag 3 (Startas 12 timmar efter föregående start av Cytarabin-infusion)

**Version 1.3**

Administrationsschemat - volym spoldropp ändrad. Länkat kommentar. Lagt till info om D 1 att dropp startar o går parallellt med metotrexat infusion

**Version 1.2**

Patientinformation tillagd

**Version 1.1**

Administrationsschema - tider för hydreringsdroppen har lagts in. Rituximab, tid för infusion 90 minuter.