

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-7950

**Rituximab-CIEP oral**

(Rituximab-Cyklofosfamid-Idarubicin-Etoposid)

Diagnoskod: C833

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. Cyklofosfamid- monohydrat	Peroral tablett			150 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Idarubicin	Peroral kapsel			30 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Etoposid	Peroral kapsel			100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Prednisolon	Peroral tablett			50 mg	standarddos		
6. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

## 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																					
2. Cyklofosfamidmonohydrat Peroral tablett 150 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																			
3. Idarubicin Peroral kapsel 30 mg/m <sup>2</sup>	x1																					
4. Etoposid Peroral kapsel 100 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1																			
5. Prednisolon Peroral tablett 50 mg	x1	x1	x1	x1	x1																	
6. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1											

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Till patienter 60-80 år med diffust storcelligt B-lymfom, oral behandling - CHOP-lik.

Sex kurer ges.

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

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

Pneumocystis profylax: Trimetoprim-sulfonamid 160 mg/800 mg 1 x1, måndag, onsdag och fredag eller 1 x 2 måndag, torsdag. Alternativt styrkan 80 mg/400 mg 1x1 dagligen. Ges under hela behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling, eller enligt lokala rutiner.

Herpesprofylax: Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 under behandling samt i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

### Villkor och kontroller för administration

*Rituximab* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Etoposid Peroral kapsel

Dosering i förhållande till måltid: Tas på fastande mage

### Anvisningar för ordination

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

*Rituximab* - Premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt och Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetirizin 10 mg peroralt. Steroider kan övervägas vid tidigare reaktion eller enligt lokal rutin.

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

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

*Etoposid peroralt* - har en dosberoende biotillgängligheten. En peroral dos på 100 mg är jämförbar med en intravenös dos på 75 mg; 400 mg po med 200 mg iv. Variabilitet hos en och samma patient (d.v.s. mellan kurer) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering, se FASS.

Etoposid kapslar finns i styrkan 50 mg.

*Filgrastim* kan bytas mot en dos peg-filgrastim 6 mg subkutant dag 4. Filgrastim alternativt peg-filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

### Dosjustering rekommendation

Fulldos om neutrofila >0,2 och TPK >50.

### Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-2a-3d/>.

Lågt antiemetikasteg pga kortison i regimen

### Övrig information

Cyklofosamid och Idarubicin saknar subvention om det skrivs på recept.

Klemastin injektionsvätska finns som licenspreparat.

## Biverkningar

Rituximab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	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.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).		
Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.		

Fortsättning på nästa sida

**Rituximab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Infektionsrisk</b> Viss ökad infektionsrisk. Hepatit B reaktivering fallrapporter. Screening av förekomst av Hepatit B ska utföras före behandlingsstart, se FASS.		Infektionsbehandling/profylax
<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> Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.	EKG	
<b>Tumörlyssyndrom</b> 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<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).		

**Cyklofosfamidmonohydrat**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Cystit</b> 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.	Monitorering	Hydrering Mesna
<b>Hög emetogenicitet</b> Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
<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>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).		

Idarubicin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Ökad infektionsrisk föreligger.	Monitorering	Infektionsbehandling/profylax
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkningar mycket vanligt. Diarré vanligt. Stomatit vanligt, esofagit mindre vanligt. Uppträder oftast tidigt i behandlingen, kan utvecklas till erosioner, ulcerationer. Reversibelt. Perforation gastrointestinalkanal har rapporterats.	Biverkningskontroll	
<b>Hjärttoxicitet</b> Tidiga (akuta) effekter som sinustakykardi och icke specifik ST- T vågs-förändring förekommer. Även andra takarytmier har rapporterats. Förekomst av akuta hjärttoxiska effekter förutsäger inte en utveckling av sena (fördröjda) hjärttoxiska effekter. Sena (fördröjda) effekter som kardiomyopati med hjärtsvikt förekommer. Kan utvecklas sent i behandlingen eller långt efter behandlingens avslut. Utgångsvärde på hjärtfunktion med LVEF och fortsatta kontroller under behandlingen. Riskfaktorer är hjärtkärl- sjukdom, tidigare eller pågående radioterapi mot mediastinum, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samt samtidig tillförsel av hjärttoxiska läkemedel, se FASS.	Hjärtfunktion	
<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>Övrigt</b> Kan orsaka rödfärgning av urin under 1-2 dagar efter administrering.		

Etoposid Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hudtoxicitet</b> Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
<b>Övrigt</b> Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid. Lågt serum-albumin ger ökning av obundet/fritt Etoposid, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		

Fortsättning på nästa sida

**Etoposid (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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 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.		
<b>Övrigt</b>		
Etoposid peroralt har en dosberoende biotillgängligheten. En peroral dos på 100 mg är jämförbar med en intravenös dos på 75 mg; 400 mg po med 200 mg iv. Variabilitet hos en och samma patient (d.v.s. mellan kurer) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering, se FASS.		
Dagliga doser över 200 mg är därför uppdelade i två doser per dag, då det annars finns risk för att upptagen dos blir för låg.		
Etoposidkapslar finns i styrkan 50 mg.		

**Prednisolon**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hudtoxicitet</b>		
Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Besvär med illamående och magsår förekommer.		
<b>Endokrinologi</b>		
Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.		
<b>CNS påverkan</b>		
Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		

**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>		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
<b>Övrigt</b>		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillärleckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältraktur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

**Referenser**

**Oral CHOP-like chemotherapy**

Guidez et al. Oral CHOP-like chemotherapy in 60–80 years-old patients with diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2019 Sep; 186(6): e175–e178.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6772118/>

**Rituximab Infusion in 30 Minutes' Is Safe and Improves the Flow of Outpatients with Lymphoma Treatment (SPEEDR)**

Björn E Wahlin, Rituximab Infusion in 30 Minutes' Is Safe and Improves the Flow of Outpatients with Lymphoma Treatment (SPEEDR); 902.HEALTH SERVICES AND QUALITY-LYMPHOID MALIGNANCIES| NOVEMBER 15, 2022.

<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/10790/490084/>

[Rituximab-Infusion-in-30-Minutes-Is-Safe-and](#)

**Versionsförändringar****Version 1.5**

ny antiemtikalänk

**Version 1.4**

Ändrat till 30 min Rituximab.

**Version 1.3**

Anvisningar för ordination - Etoposid peroralt - information om biotillgänglighet har lagts till.

**Version 1.2**

Alternativt regimnamn - rättat felstavning.

**Version 1.1**

lagt till patientinformationen

**Version 1.0**

Regimen fastställdes