

Antitumoral regim - Lymfom

Rituximab-DA EPOCH

Indikation: Aggressivt B-cellslymfom C85

Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

RegimID: NRB-1955

Översikt**Läkemedel**

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Rituximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	375 mg/m ²	kroppsyta		
2. Prednison	Peroral tablett			60 mg/m ²	kroppsyta		
3. Etoposidfosfat Bärbar infusionspump	Intravenös infusion		96 tim.	200 mg/m ²	kroppsyta		
4. Doxorubicin Bärbar infusionspump	Intravenös infusion		96 tim.	40 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
5. Vinkristin Bärbar infusionspump	Intravenös infusion		96 tim.	1,6 mg/m ²	kroppsyta	2 mg	
6. Cyklofosfamid- monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	750 mg/m ²	kroppsyta		
7. 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 ²	x1																						
2. Prednison Peroral tablett 60 mg/m ²	x2	x2	x2	x2	x2																		
3. Etoposidfosfat Bärbar infusionspump Intravenös infusion 200 mg/m ²	→	→	→	→	*																		
4. Doxorubicin Bärbar infusionspump Intravenös infusion 40 mg/m ²	→	→	→	→	*																		
5. Vinkristin Bärbar infusionspump Intravenös infusion 1,6 mg/m ²	→	→	→	→	*																		
6. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 750 mg/m ²					x1																		
7. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1										

* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

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

Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

Alltid profylax mot Pneumocystis. Profylax mot herpes och svamp enligt lokala rutiner.

Villkor och kontroller för administration

Doxorubicin - Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Rituximab - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Anvisningar för ordination

Blodstatus, inkl neutrofila.

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 på 30 minuter.

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

G-CSF bör ges till alla patienter, förslagsvis dag 6-13 (8 doser).

Doxorubicin - Om ökad risk för hjärttoxicitet (given/planerad strålbehandlingen mot hjärtat, hög ålder, långvarig hypertoni eller hjärtsjukdom) max ackumulerad dos 450 mg/m².

Etoposidfosfat - Angiven grunddos motsvarar samma dos Etoposid, dvs ingen omräkning ska göras.

Dosen för Prednison avrundas med fördel till hela eller halva tabletter (styrka 50 mg).

Dosjustering rekommendation

Dosjusteringsrekommendationer fr. o. m. kur 2 beroende på hematologisk toxicitet:

Om nadir för neutrofila $\geq 0,5$ - öka doser med 20 % för Etoposidfosfat och Doxorubicin, Cyklofosamid jämfört med föregående kur.

Om nadir för neutrofila $< 0,5$ vid 1-2 mätningar - samma doser som föregående kur.

Om nadir för neutrofila $< 0,5$ vid ≥ 3 mätningar - minska doser med 20 % för Etoposidfosfat och Doxorubicin, Cyklofosamid jämfört med föregående kur. Endast Cyklofosamid kan reduceras till en dos lägre än startdosen.

Om nadir för trombocyter < 25 vid ett tillfälle - 20 % minskning av dosen för Etoposidfosfat, Doxorubicin, Cyklofosamid jämför med föregående kur. Endast Cyklofosamid kan reduceras till en dos lägre än startdosen.

Om cytopeni betingas av lymfominfiltration i benmärg ges 100 % dos.

Övrig information

Bärbar infusionspump avsedd för användning under 4 dygn används, t.ex Baxter Infusor eller Homepump.

Prednison (Deltison) finns i styrkan 50 mg. Då Prednison är avregistrerat och endast tillgängligt via licens går det vid behov att byta till Prednisolon i samma dos.

Urinen kan färgas röd av Doxorubicin.

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.		
Infektionsrisk		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.		
Gastrointestinal påverkan		
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.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.		
Tumörlyssyndrom	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.		
CNS påverkan		
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.		
Hudtoxicitet		
Alopeci finns rapporterat vid kombination med andra antitumorala läkemedel. Fallrapporter finns om svåra hudreaktioner så som toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.		
Extravasering (Grön)		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Prednison	Kontroll	Stödjande behandling
Observandum		
Hudtoxicitet Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.		
Gastrointestinal påverkan Vaga uppgifter, möjligen förekommer magsår.		
Endokrinologi Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker. Hypokalemi och Natriumretention förekommer, osäkert om det krävs långvarig behandling.		
CNS påverkan Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		

Etoposidfosfat Bärbar infusionspump	Kontroll	Stödjande behandling
Observandum		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
Övrigt 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).		
Extravasering (Gul) Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		Värme
Interaktionsbenägen substans 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.		

Doxorubicin Bärbar infusionspump	Kontroll	Stödjande behandling
Observandum		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hjärttoxicitet 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 ² 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.	Hjärtfunktion	

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin Bärbar infusionspump (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan		
Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.		
Tumörlyssyndrom	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.		
Starkt vävnadsretande		
Antracykliner skall ges via central infart.		
Extravasering (Röd)		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.		

Vinkristin Bärbar infusionspump

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Neuropati		
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.		
Starkt vävnadsretande		
Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
Extravasering (Röd)		Värme Hyaluronidas
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Central infart rekommenderas.		
Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider.		
Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		
Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Interaktionsbenägen substans		

Cyklofosamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Cystit	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 cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m ² . Barn har angett doser över 1 g/m ² som behov av Mesna profylax.		
Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika
Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.		

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Tumörlyssyndrom	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.		
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) förekommer.		
Interaktionsbenägen substans 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 hämmad 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).		
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

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		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
Övrigt		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. Kapillärbläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Mjältruftur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Referenser

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>

Svirskis D et al. Stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride and etoposide phosphate admixtures in polyisoprene elastomeric pump supporting transition of the EPOCH regimen to outpatient care. J Oncol Pharm Pract. 2019 Jun;25(4):831-840.

Wilson et al. Dose-adjusted EPOCH

www.bloodjournal.org/content/99/8/2685.long?sso-checked=true

Versionsförändringar

Version 1.7

Ändrat till 30 min Rituximab.

Version 1.6

Anvisningar för ordination - förtydligande kring dos Etoposidfosfat och Etoposid. Se FASS, Etopofos, Innehåll.

Version 1.5

Tar bort maxdos av Vinkristin i enlighet med originalartikel.

Version 1.4

Information om möjligt byte Prednison-Prednisolon.

Version 1.3

Lagt till patientinfo

Version 1.2

Lagt till referens med stabilitetsdata.

Version 1.1

Dosreduktion rekommendation - ändrat i meningen "Om nadir för trombocyter > 25 vid ett tillfälle - 20 % minskning av dosen..." så att det stårtrombocyter < 25 vid ett tillfälle....