Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-13267

VIPOR kur 1, startdos (Kur 1 med upptitrering venetoklax)

Indikation: Aggressivt B-cellslymfom
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Obinutuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3,5 tim.	2000 mg	standarddos		
2. Prednison	Peroral tablett			100 mg	standarddos		
3. Ibrutinib	Peroral tablett			560 mg	standarddos		
4. Lenalidomid	Peroral kapsel			15 mg	standarddos		
5. Venetoklax	Peroral tablett			50 mg	standarddos		
6. Venetoklax	Peroral tablett			200 mg	standarddos		
7. Venetoklax	Peroral tablett			600 mg	standarddos		
8. Venetoklax	Peroral tablett			800 mg	standarddos		
9. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		

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. Obinutuzumab Intravenös infusion 2000 mg	x1																					
2. Prednison Peroral tablett 100 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1															
3. Ibrutinib Peroral tablett 560 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								
4. Lenalidomid Peroral kapsel 15 mg	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								
5. Venetoklax Peroral tablett 50 mg		x1	x1	x1	x1																	
6. Venetoklax Peroral tablett 200 mg						x1	x1	x1														
7. Venetoklax Peroral tablett 600 mg									x1	x1	x1											
8. Venetoklax Peroral tablett 800 mg												x1	x1	x1								
9. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg								x1														

Emetogenicitet: Minimal

Behandlingsöversikt
Följs av VIPOR kur 2 osv..

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blod- och elektrolytstatus (kalium, urat, fosfat, kalcium) och 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.

Intravenöst rasburikas kan användas för högriskpatienter med förhöjda urinsyranivåer före behandling eller när det bedöms vara lämpligt.

Tumörlyspro fylax enligt bilaga, se sid 5,
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/11192235/bin/NIHMS1985050-supplement-Supplement.pdf.

Patienterna bör erhålla extra i.v hydrering innan start av VIPOR, samt T Allopurinol 300 mg 2 x1 dagen före behandling, därefter 300 mg x 1 under den första behandlingscykeln. I.v rasburikas kan användas för högriskpatienter med förhöjda nivåer av P-urat innan behandling, eller när det bedöms vara lämpligt.

Försiktighet vid samtidig användning av Venetoklax och starka CYP3A-hämmare, t.ex på starka CYP3A-hämmare: itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir, se FASS.

Villkor och kontroller för administration
Obinutuzumab - Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion. Blodtryck och puls.

Infusion: Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 100 mg/timme var 30:e minut till max 400 mg/timme.

Venetoklax - Grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas.

Om en dos missats ska den endast tas om det är mer än 8 timmar kvar till nästa planerade dos.

Ibrutinib Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Lenalidomid Peroral kapsel
Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Venetoklax Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas i samband med måltid

Anvisningar för ordination
Obinutuzumab - allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kan förekomma, se FASS.

Premedicinering: Om ingen infusionsrelaterad reaktion - Paracetamol 1000 mg po (30 min innan). Vid reaktion, se FASS.

Premedicinering:

Ingen tidigare infusionsrelaterad reaktion, ge tablett Paracetamol 1000 mg.

Tidigare infusionsrelaterad reaktion, grad 1 eller 2, ge tablett Paracetamol 1000 mg och Klemastin 2 mg iv eller T. Desloratadin 5-10 mg) (60 min innan)

Tidigare infusionsrelaterad reaktion, grad 3, eller lymfocytantal > 25 innan nästa behandling - ge också Betametason 16 mg iv (60 min innan).

Venetoklax - Kontroll av blod- och elektrolytstatus (kalium, urat, fosfat, kalcium) och kreatinin görs inför ny kur.

Upptitrering av Venetoklax 50-800. Se
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/11192235/bin/NIHMS1985050-supplement-Supplement.pdf (3.1MB, pdf).
För Venetoklax titrering, se Table S2, DL4

Peg-filgrastim ges dag 8 *eller G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges dag 4-11.* Peg-filgrastim (G-CSF) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter–Antiemetikaregim-1-dag-

Övrig information
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/11192235/bin/NIHMS1985050-supplement-Supplement.pdf

<img
src="
alt="undefined" style="height: ;width: "/>

Biverkningar

Obinutuzumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid
Störst risk vid första 1000 mg infusion, sedan minskar risk successivt för varje infusion. Oftast mild till måttlig reaktion, men allvarliga händelser finns. Premedicinering med kortikosteroider, se FASS.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni vanliga, oftast milda, men kan bli uttalade. Eventuellt dosuppehåll, se FASS.		
Infektionsrisk		
Infektioner vanligt. Hepatit B-virus reaktivering förekommer, med fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall rapporterade, varför screening för Hepatit B-virus infektion före behandling nödvändigt.		

Fortsättning på nästa sida

Obinutuzumab (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.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Risk för försämring av tidigare hjärtsjukdom, både arytmisjukdom och koronarsjukdom.		
CNS påverkan	Biverkningskontroll	
Progressiv multifokal leukoencafalopati (PML) fallrapporter finns. Överväg diagnos vid nya eller förändrade neurologiska symtom.		
Övrigt		
Muskuloskeletala smärtor inkluderande ryggsmärta, ledvärk, bröstsmärta.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré. Förstoppning. Fallrapport med gastrointestinal perforation.		
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Prednison

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hudtoxicitet		
Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårläkning. 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.		

Ibrutinib

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. Blödningar förekommer, kan bli allvarliga. Blödningsrisk bör beaktas vid operativa åtgärder och eventuell utsättning av Ibrutinib 3 till 7 dagar före kirurgi. Lymfocytos förekommer, är reversibel, om mycket stort antal lymfocyter (> 400 000/mikrol) finns risk för leukostas.		
Infektionsrisk		
Infektioner vanliga, kan bli allvarliga. Dödsfall har rapporterats, de flesta av de fallen har samtidigt haft neutropeni. Fallrapporter om reaktivering av Hepatit B finns, HBV test skall göras före start av behandling.		
Hjärttoxicitet		
Arytmier (förmaksflimmer, förmaksfladder och ventrikulär takyarytmi) och hjärtsvikt förekommer. Kan bli allvarliga, enstaka fatala händelser finns rapporterade. Ökad risk vid tidigare arytmier, hypertension, ålder >70 år, tidigare hjärtsjukdom, diabetes, akut infektion eller samtidig andra hjärttoxiska substanser. Överväg nytta-risk före behandlingsstart, eventuellt EKG och VK-funktionskontroll.		
Hypertoni	Blodtryck	
Hypertoni vanligt, kan bli allvarlig. BT kontroller regelbundet och vid behov insättning av antihypertensionsbehandling.		
CNS påverkan		
Yrsel, huvudvärk vanligt. Perifer neuropati förekommer. Cerebrovaskulära händelser (TIA, ischemisk stroke) har rapporterats. PML (progressive multifokal leukoencephalopati) fallrapporter finns. Gör uppehåll i behandling och utred på misstanke vid symtom på nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Permanent utsättning om diagnos ställs.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré mycket vanligt, oftast mild och övergående. Illamående vanligt, Kräkningar, förstoppning och stomatit förekommer.		
Hudtoxicitet		
Utslag vanligt.		

Fortsättning på nästa sida

Ibrutinib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Muskuloskeletala smärtor och ledvärk förekommer liksom yrsel och huvudvärk.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av starka hämmare av CYP3A4 med Ibrutinib bör undvikas då exponeringen för Ibrutinib kan öka kraftigt. (Exempel på starka hämmare av CYP3A4 är: ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol och posakonazol.) Samtidig administrering av måttliga hämmare av CYP3A4 med Ibrutinib kan öka exponeringen för Ibrutinib och kan medföra behov av dosjustering. (Exempel på måttliga hämmare av CYP3A4 är: flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron och dronedaron.) Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A4 med Ibrutinib bör undvikas då exponeringen för Ibrutinib kan minska kraftigt. (Exempel på starka inducerare av CYP3A4 är: karbamazepin, rifampicin, fenytoin och Johannesört.)		

Lenalidomid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk Infektionsrisk ökad. Fall av viral reaktivering har rapporterats (herpes zoster, hepatit B).		
Graviditetsvarning Teratogena effekter. Graviditetspreventionsprogram ska följas, se FASS.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Strukturellt liknande Talidomid, varför oro funnits för perfier neuropati biverkan. Perifer neuropati dock ej funnet vanligt.		
Tromboembolism Ökad risk för tromboemboliska händelser vid Lenalidomidbehandling i kombination med vissa substanser, se FASS. Försiktighet vid riskfaktorer för tromboemboliska händelser, inklusive tidigare tromboser.		
Hudtoxicitet Utslag, klåda och torr hud vanligt. Fallrapporter om allvarliga hudreaktioner.		
Levertoxicitet Förhöjda leverprover vanligt. Fallrapporter om leversvikt.		
CNS påverkan Yrsel och huvudvärk vanligt.		
Gastrointestinal påverkan Diarré, buksmärta, illamående, kräkning och förstoppning vanligt.		
Övrigt Muskuloskeletala smärtor och muskelspasm vanligt. Trötthet vanligt.		
Övrigt Sekundära maligniteter har rapporterats, se FASS.		
Endokrinologi Hypo- och hypertyreodism har rapporterats.		

Venetoklax

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Allopurinol Hydrering
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (ökad risk vid uppstartsbehandling, hög tumörbörda eller nedsatt njurfunktion). Viktigt med hydrering, god diures och kontroll av urat och elektrolyter. Eventuellt Allopurinol som skydd. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
Infektionsrisk Ökad infektionsrisk. Övre luftvägsinfektion vanligt och pneumoni förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Diarré, illamående, kräkning, förstoppning vanligt.		
Övrigt Trötthet/fatigue vanligt.		

Fortsättning på nästa sida

Venetoklax (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig användning av Venetoklax och starka CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dostitreringsfas är kontraindicerat på grund av ökad risk för tumörlyssyndrom. (Exempel på starka CYP3A-hämmare: itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir.)		
Samtidig användning av Venetoklax och måttliga CYP3A-hämmare vid behandlingsstart och under dostitreringsfas ska undvikas. (Exempel på måttliga CYP3A-hämmare: ciprofloxacin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil.) .		
För patienter som står på stabil daglig dos Venetoklax, skall Venetoklax minskas om behov av måttlig eller stark CYP3A-hämmare uppstår, se FASS för dosreduktionsinstruktion.		
Grapefrukt, pomerans och stjärnfrukt (carambola) ska undvikas under behandling med venetoklax eftersom de innehåller CYP3A-hämmare.		
Samtidig användning av Venetoklax och starka CYP3A-inducerare ska undvikas eftersom koncentrationen av Venetoklax minskar. (Exempel på starka CYP3A-inducerare: karbamazepin, fenytoin, rifampin.) (Exempel på måttliga CYP3A-inducerare: bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin.)		
Samtidig användning av venetoklax och P-gp- och BCRP-hämmare vid behandlingsstart och under dostitreringsfasen ska undvikas. (Exempel på P-gp-hämmare: rifampin)		

Pegfilgrastim

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 andnödssyndrom (ARDS).		
Smärta		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		
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.		

Referenser

Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma
Christopher Melani et.al. Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; N Engl J Med . 2024;390(23):2143-2155. doi: 10.1056/NEJMoa2401532.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38899693/

Versionsförändringar

Version 1.0
Regimen fastställdes.