

Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-13268

VIPOR kur 2 osv (fulldos Venetoklax)

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Obinutuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 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			800 mg	standarddos		
6. 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 800 mg		x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1								
6. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg								x1														

Emetogenicitet: Minimal

Behandlingsöversikt

Regimen ges i 6 kurer inklusive startdos-kuren.

Administreras till dess att sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Ges efter Vipor start doser med upptrappning venetoklax.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod- och elektrolytstatus (kalium, urat, fosfat, kalcium) och kreatinin.

Upptitrering av Venetoklax 50-800 är gjord. 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.

Pneumocystis prophylax: 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: Om ingen reaktion på föregående infusion, ge 100 mg/timme i 30 minuter, därefter 900 mg/timme. Total infusionstid ca 3 timmar. Vid tidigare reaktion se <https://fass.se/health/product/20130530000042/smpc>

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 <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20130530000042> .

Premedicinering:

Ingen 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.

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

Ingen rutinmässig behandling

Övrig information

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

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

Infektionsbehandling/profylax

Infektioner vanligt. Hepatit B-virus reaktivering förekommer, med fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall rapporterade, varför screening för Hepatit B-virus infektion före behandling nödvändigt.

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.

Hjärttoxicitet

EKG

Risk för försämring av tidigare hjärtsjukdom, både arytmisjukdom och koronarsjukdom.

CNS påverkan

Biverkningskontroll

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) fallrapporter finns. Överväg diagnos vid nya eller förändrade neurologiska symtom.

Övrigt

Muskuloskeletal smärta inkluderande ryggsmärta, ledvärk, bröstsmärta.

Gastrointestinal påverkan

Diarré. Förstoppning. Fallrapport med gastrointestinal perforation.

Extravasering**Grön**

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Prednison**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****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, sömnsvärighet 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.

Fortsättning på nästa sida

Ibrutinib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 leukoencefalopati) fallrapporter finns. Gör uppehåll i behandling och utred på misstanke vid symptom på nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symptom. Permanent utsättning om diagnos ställs.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré mycket vanligt, oftast mild och övergående. Illamående vanligt, Kräkningar, förstoppning och stomatit förekommer.		
Hudtoxicitet		
Utslag vanligt.		
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 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 perifer 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 trombosor.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Lenalidomid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Sekundära maligniteter har rapporterats, se FASS.		
Endokrinologi Hypo- och hypertyreodism har rapporterats.		

Venetoklax

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Tumörlyssyndrom 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.	Urat	Allopurinol Hydrering
Infektionsrisk Ökad infektionsrisk. Övre luftvägsinfektion vanligt och pneumoni förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Diarré, illamående, kräkning, förstoppning vanligt.		
Övrigt Trötthet/fatigue vanligt.		
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: itraconazol, 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 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 hemokonzentration. 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 1.2**

antiemetika: Ingen rutinmässig behandling

Version 1.1

Justering av infusionshastighet för obinituzumab enligt FASS.

Version 1.0

Regimen fastställdes.