

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-2412

**BFM 2004 CC-Rituximab**

Diagnoskod: C85

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

**Läkemedel**

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Dexametason	Peroral tablett			10 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Rituximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	375 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Vindesin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	3 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
7. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
8. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		
9. Cytarabin	Intratekal injektion			30 mg	standarddos		
10. Prednisolon- natriumsuccinat	Intratekal injektion			10 mg	standarddos		
11. 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. Dexametason Peroral tablett 10 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2	x2	x2										
2. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m <sup>2</sup>		x1													
3. Vindesin Intravenös infusion 3 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Cytarabin Intravenös infusion 3000 mg/m <sup>2</sup>	x1		x1												
5. Cytarabin Intravenös infusion 3000 mg/m <sup>2</sup>		x2													
6. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>			x2	x2											
7. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>					x1										
8. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg					x1										
9. Cytarabin Intratekal injektion 30 mg					x1										
10. Prednisolonnatriumsuccinat Intratekal injektion 10 mg					x1										
11. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	

**Emetogenicitet:** Medel

### Behandlingsöversikt

Burkittlymfom och "Burkitt-like"-lymfom, vuxna. Se BFM 2004 Behandlingsöversikt under referens.

Tillägg av Rituximab i samband med varje kur, enligt Vårdprogram.

## Anvisningar för regimen

### Villkor och kontroller för administration

Vikt eller diureskontroll.

IT-trippln ges under dag 5 när möjlighet finns.

### Anvisningar för ordination

Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden ska ske dagligen under behandlingsdygnen.

*Vindesin* - maxdos per dostillfälle är 5 mg!*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* dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 6 (minst 24 timmar efter avslutad cytostatikainfusion).

IT-trippel - De intratekala läkemedlen kan blandas och ges i samma spruta, se referens.

Hydrering - 3 liter vätska ges iv dag 1 och 2.

### Dosjustering rekommendation

Neutrofila <1,0 och TPK <50 - behandlingen skjuts upp.

## Biverkningar

Dexametason Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b>		
Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		
<b>Endokrinologi</b>		
Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.		
<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.		

Rituximab Observandum	Kontroll	Stödjande 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 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.		

Fortsättning på nästa sida

**Rituximab (Fortsättning)**

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

**Vindesin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Akut bronkospasm och/eller andnöd, ovanligt, risk störst vid kombination med mitomycinadministrering, då även omnämnd fördröjd reaktion.		Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
<b>Starkt vävnadsretande</b> Endast intravenös administrering. Intratekal administrering kan vara fatal.		
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b> Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infarkt rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Värme  Hyaluronidas
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Metaboliseras via CYP3A. Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem. Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

**Cytarabin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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

Fortsättning på nästa sida

## Cytarabin (Fortsättning)

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

## Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		
<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 ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b> 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
<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 därmed 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.		

## Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b> 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 bensmärta, 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.		

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hudtoxicitet</b>		
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.		
<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 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).		

## Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b>		
Araknoidit är ett syndrom som visar sig huvudsakligen i form av illamående, kräkningar, huvudvärk och feber.		Kortikosteroid
Betametason bör användas.		

## Prednisolonnatriumsuccinat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b>		
Biverkningsprofil för denna substans intratekalt är mycket oklar, men givet intratekalt ihop med andra substanser finns det beskrivet smärta vid instickstället och huvudvärk. I kombination med Metotrexat och Cytarabin finns för de substanserna araknoidit rapporterat.		

## 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.		
Kapillär-läckagesyndrom 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

**Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate**

Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate.

D'Hondt et al. Am J Health-Syst Pharm, vol 69, 2012:232-240.

<https://doi.org/10.2146/ajhp110208>

**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 2.5**

ändrat till 30 min rituximab.

**Version 2.4**

uppdaterat referenslänk.

**Version 2.3**

Administrationsschemat- Lagt till (Startas 12 timmar efter föregående start av Cytarabin-infusion) samt (Startas 12 timmar efter föregående start av Etoposid-infusion.)

**Version 2.2**

Patientinformation tillagd

**Version 2.1**

Ordination - tagit bort informationen: Cytarabin - ge kortisoninnehållande ögondroppar. De aktuella dagarna ges Dexametason.

**Version 2.NA**

Tillägg av Rituximab som ska ges dag 2. Regimnamnet ändrat och annat som följer av tillägget av Rituximab.