

RUTIN Rituximab (Rixathon® MabThera®)**Innehållsansvarig:** Catharina Leverin, Läkare Hematologi**Godkänd av:** Martin Stenson, sektionschef**Denna rutin gäller för:** Verksamhet Specialistmedicin**Revideringar i denna version**

Tillägg: Kapitel 2.7, temp skall även tas vid en Högrisk

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
8	2308	Tillägg av Rituximab enl sk SPEED protokoll kaitel 2.5 och kapitel 2.7. Tablett Monteluklast inför 1.a dosen Rituximab.	Catharina Lewerin
7	2104	Översyn av dokumentet, inga förändringar gjorda.	Catharina Lewerin
6	1902	<ul style="list-style-type: none">Rutinen byter namn till Rituximab (Rixathon® MabThera®) från Rituximab (Mabthera)Rixathon ersätter Mabthera men MabThera sc kan fortfarande användas i undantagsfallRixathon ges endast intravenöstFärdigberedd lösning för intravenös infusion är hållbar 72 timmar i kylskåp varav 24 timmar i rumstemperatur	Catharina Lewerin Seija Brundin
5	1702	Använd 10 ml spruta med luerlock-fattning för att undvika spill.	Catharina Lewerin Seija Brundin
4	1701	Övervakning efter avslutad intravenös infusion sker utifrån individuell bedömning.	Catharina Lewerin Seija Brundin
3	1411	Rituximab (MabThera®) för subcutan administrering (särskild beredningsform) från och med andra dosen; fast dos 1400 mg sc ges istället för 375 mg/m ² iv, till patienter med CD20-positiva lymfom (ej KLL). – Minskat antalet rutinkontroller vid iv administrering.	Sverker Hasselblom Seija Brundin
2	1312	-	Sverker Hasselblom Seija Brundin
2011		-	Sverker Hasselblom Seija Brundin
2009		-	Sverker Hasselblom Seija Brundin
2007		-	Sverker Hasselblom, Tuulikki Johansson

Granskare

Ielaf Alwan, Apotekare

Innehåll

1	Rituximab	3
1.1	Indikation	3
1.2	Kontraindikation.....	3
1.3	Försiktighet vid:	3
2	Arbetsbeskrivning	3
2.1	Ordination och beställning av rituximab för intravenös infusion	3
2.2	Högrisk	3
2.3	Mellanrisk	3
2.4	Lågrisk	3
2.5	SPEED	4
2.6	Premedicinering alla intravenösa behandlingar	4
2.7	Administrering av rituximab (MabThera®, Rixathon®, Ruxience®, Truxima®), intravenös infusion.....	4
2.8	Ordination av rituximab (MabThera®) för subkutan injektion.....	5
2.9	Premedicinering rituximab (MabThera®) subkutan injektion	5
2.10	Administrering av rituximab (MabThera®) subkutan injektion.....	5
3	Förvaring/hållbarhet.....	6
4	Biverkningar	6
4.1	Infusionsrelaterade biverkningar	6
4.2	Isolerad blodtryckssänkning är vanligt förekommande	6
4.3	Cytokinfrisättningssyndrom	6
4.4	Anafylaktiska reaktioner	6
4.5	Andra komplikationer.....	7
5	Ansvar	7
6	Uppföljning, utvärdering och revision.....	7
7	Dokumentation.....	7
8	Referenser	7

1 Rituximab

Rituximab är en monoklonal antikropp mot CD20. Biosimilarer finns på marknaden. Biosimilarer har i stort sett samma aktiva substans och tillverkas enligt samma standard. Biosimilarer ger en jämförbar säkerhet och effekt som befintliga godkända biologiska orginalläkemedel.

1.1 Indikation

CD20-positiva B-cellslymfom inklusive KLL. Rituximab kombineras ofta med cytostatika, och ges då först i kuren (förutom i 1:a kuren i vissa fall. Rituximan kan också ges som singelbehandling och även som underhållsbehandling i upp till 3 år.

1.2 Kontraindikation

Överkänslighet mot aktiv substans, musproteiner eller för andra komponenter i läkemedlet, såsom hyaluronidas (i den subkutana beredningen).
Aktiv och/eller allvarlig infektion.

1.3 Försiktighet vid:

- Lymfocytos - tumörceller i blodet $\geq 25 \times 10^9/L$
- Lunginsufficiens eller lymfominfiltrat i lungor
- Hjärtsvikt eller annan allvarlig hjärtsjukdom; se FASS

2 Arbetsbeskrivning

2.1 Ordination och beställning av rituximab för intravenös infusion

Läkare:

Svar på hepatit B- och HIV-serologi skall föreligga före start (analyserat senaste ½-året före start).
Angående profylax mot pneumocystis- och herpesinfektion liksom mot hepatit-B- reaktivering: Se respektive Vårdprogram.

Rituximab ordinerar i dosen 375 mg/m². Avrunda till närmaste 100-tal mg.

Vid KLL 500 mg/m² från dos nr 2.

Läkemedlet skall blandas med 500 mL NaCl 0,9 %.

Beställning sker via CytoBase för beredning på

Beredningsenhet Sahlgrenska.

Typ av riskgrupp anges under "Behandling/kontroll" på Administreringsschemat i CytoBase, efter bedömning enligt nedan.

2.2 Högrisk

Behandling nr 1: Lymfocytos/tumörceller i blodet $\geq 25 \times 10^9/L$, lunginsufficiens, lymfominfiltrat i lungor eller allvarlig hjärtsjukdom (se "Biverkningar").

2.3 Mellanrisk

Normalfallet för behandling nr 1 (undantag: Se "Högrisk").

Vid stor tumörmassa utan lymfocytos: ge rituximab 2-3 dagar efter cytostatikakur 1.

Allvarligt cytokinfrisättningsyndrom och därmed ej fullföljd intravenös behandling vid närmast föregående behandling (se "Biverkningar").

2.4 Lågrisk

Normalfallet för behandling nr ≥ 2 , även de fallen med måttliga biverkningar under närmast föregående kur.

RUTIN Rituximab (Rixathon® MabThera®)

2.5 SPEED

Speed (30 min) ges när patienten klarat lågrisk utan reaktion förutom Waldenström.

Man ger första dosen enligt hög/mellanriskprotokoll utifrån tumörbörda, och dos 2 ges enligt lågriskprotokoll på 90 minuter.

Om patienten tolererar dos 2 utan reaktion så ges dos 3 och framåt enligt SPEED-protokoll på ca 30 minuter.

För patienter som redan startat behandling och fått en eller flera subcutana doser, ges en intravenös dos enligt lågriskprotokoll på 90 minuter innan övergång till SPEED.

Patienter med Waldenström skall EJ ha behandling enl. SPEED, utan ges enligt sedvanlig rutin (dvs som minst 90 minuters infusionstid enl. lågriskprotokoll).

2.6 Premedicinering alla intravenösa behandlingar

Behandling 1: Inj. clemastin (Tavegyl) (1-) 2 mg iv (minst 30 min. före)
T. paracetamol (ex Pamol/Alvedon/Panodil) 1 gram (minst 1 tim. före)
Inför första dos ges alltid Montelukast 10 mg p o.
T. kortison som ingår i cytostatikakuren (minst 1 tim. före)
Om kortison ej ingår i kuren ge inj. betametason (Betapred) 4 mg iv (minst 30 min. före)

Behandling 2: T. antihistamin (ex. Cetirizin 10 mg/Desloratadin 5 mg) 1 st. (minst 1 tim. före)
T. paracetamol (ex. Pamol/Alvedon/Panodil) 1 gram (minst 1 tim. före)
T. kortison som ingår i cytostatikakuren (minst 1 tim. före)
Om kortison ej ingår i kuren ges T. betametason (Betapred) 0,5 mg 8 st. po eller
T. prednison (Deltison) 50 mg 1 st. (minst 1 tim. före), alternativt inj. Betapred 4 mg iv (minst 30 min. före)

Vid KLL med lymfocyt nivåer $>25 \times 10^9/L$ rekommenderas kortison motsvarande 100 mg prednison/prednisolon intravenöst strax före start av infusion med rituximab intravenöst.

2.7 Administrering av rituximab (MabThera®, Rixathon®, Ruxience®, Truxima®), intravenös infusion

Sjuksköterska:

- **Akutlåda** (Betapred, Tavegyl, Adrenalin, Ventoline och 1000 mL NaCl 0,9 %) skall vara framtagen och ansvarig läkare vidtalad och tillgänglig
- BT, puls och POX före start av alla iv behandlingar och därefter bara vid symtom, utom vid "Högrisk", se nedan. Temp vid behov
- NaCl 0.9% 500 mL som spoldropp (eller 1000 mL om cytostatika+rituximab ges)
- Läkemedlet är blandat med 500 mL NaCl 0,9 %. (d.v.s. total volym ca 550-580 mL) och ges som kontinuerlig intravenös infusion via separat venväg, enligt schema nedan.
- Tänk på att slangen är fylld med NaCl. Kör 25mL snabbt så att slangen fylls med läkemedel. Programmera sedan pumpen efter önskat körschema
- När läkemedlet är slut, fortsätt att infundera 25 mL NaCl så att läkemedel som är kvar i slangen går in enligt körschemat
- Eventuell övervakning efter avslutad intravenös infusion sker utifrån individuell bedömning

Högrisk:

Starta med 20 mL/tim. Efter 30 min. öka till 40mL/tim. Öka därefter med 40 mL/tim. var 30:e min. till max 320 mL/tim. Total infusionstid blir då ca 4,5 timmar.

BT, puls, POX och temp inför varje doshöjning första 2 timmarna, därefter bara vid behov.

RUTIN Rituximab (Rixathon® MabThera®)

Mellanrisk:

Starta med 40 mL/tim. Öka därefter med 40 mL/tim. var 30:e min. till max 320 mL/tim. Total infusionstid blir då ca 4 timmar.

Efter start, inga rutinkontroller på välmående patient.

Lågrisk:

Starta med 225 mL/tim. Efter 30 min. öka till 450 mL/tim. Total infusionstid blir då ca 90 min.

Efter start, inga rutinkontroller på välmående patient

SPEED:

Sätt droppräknaren på 1100ml/h. Infusionstiden blir då ca 30 min men kommer att variera något beroende på infusionsmängden

2.8 Ordination av rituximab (MabThera®) för subkutan injektion

Subcutan behandling kan övervägas om patienten är mycket svårstucken, och saknar central infart. En förutsättning för att övergå till subkutan administrering är att en fullständig intravenös dos dessförinnan har kunnat ges.

Läkare:

MabThera® ordinerar i den fasta dosen 1400 mg, oavsett patientens kroppsytta (färdig ampull 11,7 mL/1400mg). Vid KLL är dosen 1600 mg (färdig ampull 13,4 mL/1600 mg).

Ordination av läkemedlet sker i CytoBase, men iordningsställande av ampullens innehåll görs av sjuksköterska på vårdenheten på behandlingsdagen. Beredningsenheten vet att de ej ska effektuera beställningen och det behöver ej anges i CytoBase.

2.9 Premedicinering rituximab (MabThera®) subkutan injektion

Samma som inför intravenös infusion enligt "Behandling 2" ovan.

2.10 Administrering av rituximab (MabThera®) subkutan injektion

Sjuksköterska:

- Iordningsställande av ampullens innehåll görs av sjuksköterska på vårdenheten på behandlingsdagen.
- Efter signerad ordination, dras hela innehållet upp ut ampullen (11,7 mL/1400mg eller vid KLL, 13,4 mL/1600 mg)
- Använd en 10 mL spruta (11,7 mL) alternativt en 20 mL spruta (13,4 mL) med luerlock-fattning
- Lösningen är trögflytande när den är kall. Låt därför sprutan ligga framme i rumstemperatur ca 5 min. före injektion; vid behov värm sprutan i handen under injektionen
- Injektionen ges subkutant i bukväggen under ca 5 min.
- Använd en blå kanyl (ej tunnare eller kortare). Sätt inte på kanylen förrän injektionen ska ges för att undvika att det bildas en propp i kanylen
- Inga rutinkontroller behövs före eller efter injektionen om välmående patient
- **OBS! Informera patienten om att en övergående lokal inflammatorisk reaktion (smärta, svullnad, rodnad), klåda eller utslag kan uppträda runt injektionsstället.** Oftast behövs ingen åtgärd förutom eventuellt T. paracetamol; vid behov kan kortisonkräm smörjas på huden för att lindra besvären
- Efter injektionen observeras patienten i minst 15 min. eller längre tid om riskpatient (läkarordination)

3 Förvaring/hållbarhet

Oöppnad förpackning förvaras i kylskåp. Ljuskänslig.

Färdigberedd lösning för intravenös infusion är hållbar 72 timmar i kylskåp varav 24 timmar i rumstemperatur.

Uppdragen lösning för subkutan injektion är hållbar 48 timmar i kylskåp varav 8 timmar i rumstemperatur.

4 Biverkningar

4.1 Infusionsrelaterade biverkningar

Feber, frossa, muskelvärk, trötthet (vanligt förekommande), illamående, klåda, hudutslag, angioödem, halsirritation, rinit, bronkospasm. Biverkningarna uppträder vanligen under första behandlingens första 1-2 timmar.

Åtgärd: Infusionen avbryts genast, ansvarig läkare kontaktas och behandling ges vid behov med antihistamin, antipyretikum, eventuellt kortison, syrgas, koksaltinfusion och bronkdilaterare. När symptomen har försvunnit kan infusionen i flertalet fall startas om, med initialt halverad infusionsstakt.

4.2 Isolerad blodtryckssänkning är vanligt förekommande

Åtgärd: vid lindrig blodtryckssänkning, ingen åtgärd. Vid uttalad blodtryckssänkning, ofta symptomgivande, stäng tillfälligt av rituximab-infusionen, tillför mer vätska, och återstarta infusionen efter en stund med samma hastighet som före avbrottet.

4.3 Cytokinfrisättningssyndrom

Svår dyspné, bronkospasm och hypoxi, eventuellt feber, frossa, stelhet, urtikaria och angioödem. Lungrtg: pulmonella interstitiella infiltrat eller ödem. Eventuellt även tumörlyssyndrom: hyperurikemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperfosfatemi, akut njurinsufficiens och LDH-stegring. Syndromet uppkommer vanligen inom en till två timmar efter att första infusionen påbörjats.

Åtgärd: avbryt genast infusionen, tillkalla läkare, och ge optimal symtomatisk behandling. Inläggning. Då en initial förbättring av kliniska symtom kan följas av en försämring skall dessa patienter kontrolleras noga tills tecken på tumörlyssyndrom och lunginfiltrat försvunnit eller uteslutits. Det är ovanligt att upprepade behandling av patienter, vars reaktioner helt gått tillbaka, på nytt ger upphov till allvarligt cytokinfrisättningssyndrom.

4.3.1 Riskgrupper för utveckling av cytokinfrisättningssyndrom

Patient med stor tumörbörda i kombination med lymfocytos/cirkulerande tumörceller ($\geq 25 \times 10^9/L$). Dessa patienter bör behandlas med rituximab med försiktighet.

Patient med känd lunginsufficiens eller med tumörinfiltrat i lungorna kan också löpa större risk och skall behandlas med försiktighet.

4.4 Anafylaktiska reaktioner

(urtikaria, quinckeödem, bronkospasm/hypoxi, ev. blodtrycksfall) har också rapporterats.

Symptom/fynd vid anafylaxi kan likna dem vid ett allvarligt cytokinfrisättningssyndrom men inträffar inom några minuter efter påbörjad infusion. Vidare behandling med rituximab får ej ske om patienten reagerat med en anafylaktisk reaktion. Hjärtbiverkningar (arytmier, ischemi) kan förekomma. Iaktta försiktighet vid behandling av patient med känd hjärtsjukdom (se FASS).

4.5 Andra komplikationer

- 4.5.1 **Hyperviskositetssyndrom:** en övergående försämring av hyperviskositetssymptomatologin kan ses hos patienter med makroglobulinemi vid behandling med rituximab. Detta kan uppträda upp till åtskilliga veckor efter rituximab-start. Tillse att M-komponenten är < 30 g/liter, när rituximab ges (plasmaferes före vb).
- 4.5.2 **Sen neutropeni:** ("late onset neutropenia", LON): Neutropeni (< 1.0 x 10⁹/L), eventuellt kombinerad med hypogammaglobulinemi och lymfocytopeni. Mediantid till debut: 3 månader (1-6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarlig och spontant övergående. Vid grav neutropeni (<0,2 x 10⁹/L) rekommenderas enstaka doser med G-CSF.
- 4.5.3 **Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD):** Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab-behandling. Misstänk R-ILD vid hosta/andfåddhet/feber och lunginfiltrat utan infektion (pneumocystis!?). Avbryt rituximab-behandlingen och ge högdos steroider.
- 4.5.4 **Hypogammaglobulinemi:** kan förekomma. Vid infektionsbenägenhet, överväg substitutionsbehandling med gammaglobulin och utsättning av rituximab-behandlingen.
- 4.5.5 **Övriga biverkningar/komplikationer:** se FASS.

5 Ansvar

Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9. Sektionsledningen ansvarar för att rutinen är känd och följs. Specifika ansvar vid olika moment anges i löpande text.

6 Uppföljning, utvärdering och revision

Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControl PRO.

7 Dokumentation

Läkare och sjuksköterska signerar ordination, beställning respektive administrering i CytoBase övrig dokumentation sker i Meliorjournal.

8 Referenser

FASS <https://www.fass.se/LIF/startpage>