



A+AVD

Brentuximab vedotin ,Doksorubisin (Adriamisin), Vinblastin, Dakarbazin

Hasta Adı/ TC No:

Tanı:

Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

İlaç	Gün	Tarih	Doz	Uygulama
Doksorubisin	1.gün		25 mg/m ²	Doksorubisin 150 cc %5 Dx içinde 1 saatlik iv infüzyonla uygulanır. Yüksek riskli hastalarda dekstrazoksan düşünülmelidir.
	15.gün		25 mg/m ²	
Vinblastine	1.gün		6 mg/m ²	1-2 dakika süren intravenöz yavaş enjeksiyonla uygulayın
	15.gün		6 mg/m ²	
Dakarbazin	1.gün		375 mg/m ²	500 cc SF veya %5 Dex içinde 2 saat iv infüzyon
	15.gün		375 mg/m ²	
Brentuximab vedotin	1.gün		1.2 mg/kg	(maksimum doz = 120 mg) Dakarbazin tamamlandıktan sonraki bir saat içinde 0,4-1,8 mg/mL konsantrasyon aralığında %0,9 SF veya %5 dex (minimum hacim, 100 mL) 30 dakika iv infüzyon. (toplam doz/28 günlük döngü = 2,4 mg/kg; maksimum doz/28 günlük döngü = 240 mg)
	15.gün		1.2 mg/kg	

28 günde bir uygulanır.

Antiemetik profilaksi : Kemoterapiden 1 saat önce; Tropisetron 5 mg veya Granisetron 3 mg veya Ondansetron 8 mg amp iv yavaş puşe 1. ve 15. gün.
Emetojenik risk yüksek olması nedeniyle 1. ve 15. Günlerde 8 mg deksamatazon ve polanosetron yapılabilir.

Antimikrobiyal profilaksi:

Trimetoprim sulfametaksazol tb (160 mg trimetoprim+800 mg sulfametaksazol). 1×1 (haftada 3 gün) (tok)

Flukonazol 200 mg 1×1 tablet (nötrojeni ve/veya mukozit döneminde)

Valasiklovir 500 mg 2x1 tablet (tok)

Notlar:

Vücut ağırlığı >100 kg olan hastalar için doz, 100 kg ağırlığa göre hesaplanmalıdır.

- Brentuximab vedotin, aşırı duyarlılık ve anafilaksi dahil olmak üzere ciddi veya yaşamı tehdit eden infüzyonla ilişkili reaksiyonlara neden olabilir
- Brentuksimab vedotinin sitotoksik bileşeni olan monometil auristatin E, CYP3A4/5 ve P-glikoprotein (P-gp) bir substratıdır. Brentuksimab vedotin'i güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya P-gp inhibitörleri ile birlikte uygularken dikkatli olun ve brentuksimab vedotin yan etkileri açısından yakından izleyin.

TEDAVİ TAKİBİ

1. Tedaviye başlamadan önce: Fizik muayene, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, BUN, gebelik testi (yalnızca çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için)
2. Tümör lizis sendromu açısından yüksek risk taşıyan hastalarda (örn. yüksek tümör yükü, böbrek fonksiyon bozukluğu, hızla ilerleyen hastalık, belirgin derecede yüksek LDH, tümör lizis sendromunun laboratuvar indekslerinde [potasyum, fosfat, ürik asit, kalsiyum, serum kreatinin) başlangıçtaki anormallikler]): 1. döngü sırasında tümör lizis sendromunun laboratuvar göstergelerinin sık izlenmesini, intravenöz hidrasyonu ve bir ksantin oksidaz inhibitörü (örn. allopurinol) ile profilaksiyi düşünün.
3. Her brentuximab vedotin infüzyonu sırasında: infüzyona bağlı reaksiyonun belirti ve semptomları, her 30 dakikada bir vital bulgular takip edilmelidir.
4. Her döngünün 1. ve 15. gününde: Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, BUN kontrolü yapılmalıdır.
5. Kemik iliği fonksiyonu bozulmuş veya $G \geq 3$ miyelosupresyonu olan hastalarda, tam kan sayımının daha sık izlenmesini düşünün.
6. Periyodik olarak şunları değerlendirin: periferik nöropati, pulmoner toksisite, ciddi dermatolojik toksisite, gastrointestinal toksisite, enfeksiyon ve ilerleyici multifokal lökoensefalopati
7. Yanıt değerlendirmesi: her döngüden önce fizik muayene, 2. döngüden sonra ve tedavinin tamamlanmasından sonra kontrastlı CT taraması ve/veya PET taraması

Brentuksimab Vedotin + Doksorubisin (Adriamisin)+Vınblastin+Dakarbazin

	Başlama Dozu	Doz seviye-1
Brentuksimab Vedotin	Doz başına 1,2 mg/kg (maksimum doz = 120 mg)	Doz başına 0,9 mg/kg (maksimum doz = 90 mg)
Doksorubisin	Doz başına 25 mg/m ²	Doz başına 18,75 mg/m ²
Vinblastin	Doz başına 6 mg/m ²	Doz başına 4,5 mg/m ²
Dakarbazine	Doz başına 375 mg/m ²	Doz başına 280 mg/m ²

Brentuksimab Vedotin + Doksorubisin (Adriamisin)+Vinblastin+Dakarbazin	
Brentuximab vedotin dozunun hesaplanması için maksimum 100 kg ağırlık kullanın.	
Hematolojik Yan Etkiler	
1. Gün veya 15. Gün trombosit sayısı <50.000/mm³ veya MNS <1000/ mm³	
Tedavi gününde ölçülen nötrofil sayılarına bakılmaksızın benzer bir rejim olan ABVD'yi tam dozda alan hastaların tedavisini destekleyen kanıtlar vardır (Evens AM ve ark. Br J Haematol 2007;137:545-552); ancak bu yaklaşımın A + AVD alan hastalara uyarlanmasının güvenliği bilinmiyor. Genel olarak, mümkün olduğunda maksimum doz yoğunluğunun korunması tedavinin hedefi olmalıdır. Tıbbi açıdan sorumlu Hekim, hastalar için planlanan tedavi gününde meydana gelen G3/4 nötropeni veya G3/4 trombositopeni için doksorubisin, vinblastin ve/veya dakarbazinin dozunun azaltılması, geciktirilmesi veya kesilmesi konusunda takdir yetkisini kullanabilir.	
Böbrek Yetmezliği	
CrCl 46–60 mL/dak	Dakarbazin dozu %20 oranında azaltılır Brentuksimab vedotin, doksorubisin veya vinblastin için doz ayarlaması gerekli değildir.
CrCl 30–45 mL/dak	Dakarbazin dozu %25 oranında azaltılır. Brentuksimab vedotin, doksorubisin veya vinblastin için doz ayarlaması gerekli değildir.
CrCl < 30mL/dak	Dakarbazin dozu %30 oranında azaltılır. Brentuksimab vedotin verilmez Doksorubisin ve vinblastin için doz ayarlaması gerekli değildir
Karaciğer Yetmezliği	

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A)	Brentuksimab vedotin dozunu 2 haftada bir, 0,9 mg/kg'a (maksimum doz = 90 mg) düşürün. Doksorubisin ve/veya vinblastin doz modifikasyonunun gerekli olup olmadığını belirlemek için bilirubin kriterlerine bakın
Orta veya ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B-C)	Brentuksimab vedotin verilmez Doksorubisin ve/veya vinblastin doz modifikasyonunun gerekli olup olmadığını belirlemek için bilirubin kriterlerine bakın
Serum bilirubin >3 mg/dL	Vinblastin dozunu %50 azaltılır Serum bilirubini >3 ancak ≤5 mg/dL ise doksorubisin dozunu %75 azaltılır Serum bilirubini >5 mg/dL ise doksorubisini atlayın Brentuksimab vedotin dozunda değişiklik yapılmasının gerekli olup olmadığını belirlemek için Child-Pugh kriterlerine bakın
Nöropati yan etkiler	
Yeni veya kötüleşen G2 nöropati	Brentuksimab vedotin dozajını 1 doz düzeyi kadar azaltın. Doksorubisin, vinblastin ve dakarbazine aynı dozda devam edin
Yeni veya kötüleşen G3 nöropati	G ≤2 ulaşana kadar brentuksimab vedotin ara ver, ardından 1 doz düzeyinde devam edin Vinblastin dozunu 1 doz düzeyi kadar azaltmayı düşünün Doksorubisin ve dakarbazine aynı dozda devam edin
G4 nöropati	Brentuksimab vedotin'i kalıcı olarak bırakın Tıbbi açıdan sorumlu sağlık hizmeti sağlayıcısının takdirine bağlı olarak, vinblastin dozunu 1 doz düzeyi kadar azaltmayı veya vinblastine kalıcı olarak son vermeyi değerlendirin Doksorubisin ve dakarbazine aynı dozda devam edin
Pulmoner yan etkiler	
Yeni veya kötüleşen pulmoner semptomlar	Semptomatik iyileşme sağlanana kadar brentuksimab vedotin ve tüm tedaviyi geciktirin İyileşme sürecine, semptomların ciddiyetine ve tanısal değerlendirme sonuçlarına bağlı olarak, brentuksimab vedotin'i kalıcı olarak bırakmayı, brentuksimab vedotin dozunu 1 doz düzeyine düşürmeyi veya aynı brentuksimab vedotin dozunu devam etmeyi düşünün Semptomatik iyileşme sağlandıktan sonra doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin tam dozda devam ettirilebilir.
İnfüzyona İlişkin Reaksiyon ve Anafilaktik Reaksiyon	
Brentuksimab vedotin uygulaması sırasında infüzyonla ilişkili reaksiyon	İnfüzyonu kesin ve uygun tıbbi müdahaleyi başlatın. Sonraki sikluslarda asetaminofen, antihistamin ve kortikosteroidlerle premedikasyon yapın Doksorubisin, vinblastin ve dakarbazine aynı dozda devam edin

Brentuksimab vedotin uygulaması sırasında anafilaktik reaksiyon	Brentuximab vedotin'i kalıcı olarak bırakın. Doksorubisin, vinblastin ve dakarbazine aynı dozda devam edin
Dakarbazin uygulaması sırasında anafilaktik reaksiyon	Dakarbazini kalıcı olarak bırakın. Brentuksimab vedotin, doksorubisin ve vinblastine aynı dozda devam edin
Şiddetli Dermatolojik Yan Etkiler	
Steven Johson Sendromu veya Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)	Brentuximab vedotin'i kalıcı olarak bırakın. İyileşmenin ardından doksorubisin, vinblastin ve dakarbazine aynı dozda devam edin
Fırsatçı Enfeksiyonlar	
Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) şüphesi (örneğin, yeni nörolojik bulgular)	Değerlendirme sırasında tüm tedaviyi erteleyin
PML doğrulandı ise	Brentuximab vedotin'i kalıcı olarak bırakın. PML'den iyileşen hastalarda kemoterapiye (doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin) yeniden başlamanın güvenliği belirlenmemiştir.
Hematoloji Dışı Diğer Yan Etkiler	
LVEF <%40 veya %40 ila %45 olup tedavi öncesindeki değerin altında %10 veya daha fazla mutlak azalma vardır	Doksorubisini kesin ve yaklaşık 4 hafta içinde LVEF değerlendirmesini tekrarlayın. LVEF düzelmediyse veya daha da azaldıysa, bireysel hastaya yönelik faydalar risklerden ağır basmadığı sürece doksorubisin tedavisini bırakın Brentuksimab vedotin, vinblastin ve dakarbazine aynı dozda devam edin
Diğer hematolojik olmayan G3 advers olay (elektrolit anormallikleri hariç)	Olumsuz olay $G \leq 2$ veya başlangıca gerileyene kadar brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin ve dakarbazini erteleyin, ardından tedaviye aynı dozda devam edin
Diğer hematolojik olmayan G4 advers olayı (elektrolit anormallikleri hariç)	Olumsuz olay $G \leq 2$ veya başlangıca gerileyinceye kadar brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin ve dakarbazini geciktirin Tıbbi açıdan sorumlu sağlık hizmeti sağlayıcısının takdirine bağlı olarak, tedaviye aynı dozlarda devam edin veya atfedilebilir etken(ler)in dozunu en az 1 doz düzeyi kadar azaltın veya atfedilebilir etken(ler)i kesin

Connors JM et al. N Engl J Med 2018;378:331–344

Evens AM et al. Br J Haematol 2007;137:545–552

Ramchandren R et al. Clin Cancer Res 2019;25:1718–1726

Adcetris (brentuximab vedotin) prescribing information. Bothell, WA: Seattle Genetics, Inc; revised 2018 November

