

	BENDAMUSTİN+RİTUKSİMAB		
	Hasta Adı/ TC No:		
	KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ		
Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim Kaşesi	
Düzeltilmiş Kilo			
Yüzey Alanı			

İlaç	Gün	Doz	Tarih	Uygulama
Rituximab	28 günlük sikluslarla 1-6 siklus	1. siklus 375 mg/m ² 1. Gün 2.-6. Siklusta 500 mg/ m ² 1. Gün		İv **
Bendamustin	28 günlük sikluslarla 1-6 siklus	90 mg/m ² 1. ve 2. Günlerde (ilk sıra tedavide) 70 mg/m ² 1. ve 2. Günlerde (relaps KLL'de)		İv ***

Hasta Tedavi planı :

4 Haftalık Siklus	
Siklus 1	Siklus 2-6
*Rituksimab 375 mg/m²/gün; iv olarak bendamustin başlangıcından önce yalnızca 1. döngü sırasında uygulayın (toplam siklus 1 sırasında doz = 375 mg/m²)	*Rituksimab doz başına 500 mg/m²/gün; 1. günde iv olarak, 5 döngü boyunca her 28 günde bir uygulayın (toplam doz/2-6 sikluslar sırasında 28 günlük siklus = 500 mg/m²)
*Rituksimab, %0,9 sodyum klorür (%0,9 NS) veya %5 dekstroz (D5W) ile 1-4 mg/mL aralığındaki bir konsantrasyona kadar seyreltilir.	
**Rituksimab başlangıçta 50 mg/saat hızında infüze edin. İlk 30 dakika içinde aşırı duyarlılık veya infüzyon reaksiyonları oluşmazsa, hızı her 30 dakikada bir 50 mg/saat maksimum 400 mg/saat oranına kadar tolere edildiği sürece artırın. Daha sonraki tedaviler sırasında önceki rituksimab uygulaması iyi tolere edilirse, 100 mg/saat ile başlayın ve tolere edildikçe her 30 dakikada bir 100 mg/saat artışla maksimum 400 mg/saat oranına kadar artırın.	
* Ateş, titreme, ödem, baş ve boyun mukozasında konjesyon, hipertansiyon ve diğer ciddi yan etkiler nedeniyle rituksimab uygulamasına ara verin. Olumsuz olaylar ortadan kalktıktan sonra rituksimab uygulamasına devam edin.	
*İlk siklusta: Lenfosit sayısı $>25 \times 10^9/L$ ise: 1. günde 50 mg/m² (veya 100 mg sabit doz) Rituksimab verin. Geri kalanını (yani 325 mg/m²) 2. gün verin.	
Premedikasyon	
*Asetaminofen 650 mg-1000 mg, oral, her rituksimab dozundan 30-60 dk önce uygulanır.	
*Difenhidramin 25-50 mg, oral veya iv yoldan her rituksimab dozundan 30-60 dk önce uygulanır.	
*Bendamustinde infüzyonla ilişkili reaksiyonların birincil profilaksisi için premedikasyon gerekli değildir.	

*Şiddetli olmayan infüzyonla ilişkili reaksiyon durumunda (difenhidramin 25-50 mg oral veya iv), bir asetaminofen ve bir kortikosteroid (100 mg metilprednizolon iv) sonraki sikluslarda bendamustin HCl uygulamasından 30 dakika önce uygulayınız.

***Bendamustin ilk sıra KLL tedavide HCl 90 mg/m² doz başına; %0,9 NaCl içinde 30-60 dakikada iv uygulanır. 6 siklus boyunca, 28 günde bir, ardışık 2 gün, 1. ve 2. günlerde; 0,2-0,6 mg/mL aralığında bir konsantrasyonda verilir. (toplam doz/28 günlük siklus = 180 mg/m²)

*Bendamustin relaps KLL'de 70 mg/m² doz başına uygulanır.

RİTUKSİMAB İÇİN UYARILAR:

- Rituksimab ateş ve nötropeni riski düşüktür.
- Ateş, titreme, ödem, baş ve boyun mukozasında konjesyon, hipertansiyon ve diğer ciddi yan etkiler için rituksimab uygulamasına ara verin.
- Olumsuz olaylar ortadan kalktıktan sonra rituksimab uygulamasına devam ediniz.
- Çoğunlukla ilk infüzyon sırasında, genellikle ilk bir - iki saat içinde görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar: Ana semptomlar ateş, titreme ve kasılmalardır. Diğer semptomlar kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz tahrişi, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromunun özelliklerini içerebilir.
- Tümör yükü yüksek olan veya dolaşımında yüksek sayıda malign hücre bulunan hastalar sitokin salınım sendromu açısından risk altındadır. Bu durum ateş, titreme, titreme, ürtiker ve anjiyoödem yanı sıra şiddetli dispne, bronkospazm ve hipoksi (genellikle infüzyondan 1-2 saat sonra ortaya çıkar) olarak ortaya çıkabilir.
- Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda anjina pectoris veya atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Kalp hastalığı ve/veya kardiyotoksik kemoterapi öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir.
- Rituksimabın ilk dozunda hipotansiyon riski nedeniyle, rituksimab infüzyonundan 12 saat önce antihipertansif ilaçların kesilmesine dikkat edilmelidir.

BENDAMUSTİN İÇİN UYARILAR:

* Bendamustin HCl ciddi infüzyon ilişkili reaksiyonlara sebep olabilir:

- -Grade 1-2 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar için antihistamin, antipiretik ve kortikosteroid ilavesi ile yeniden tedaviyi düşünün
- -Grade 3 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar için, antihistaminik, antipiretik, kortikosteroid premedikasyonları veya riskler-faydalar tartıldıktan sonra tedaviye devam etmemeyi düşününüz.
- Grade 4 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar için bendamustin HCl'yi kalıcı olarak bırakın.

* Güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin (örneğin siprofloksasin, fluvoksamin) birlikte uygulanması bendamustin HCl maruziyetini artırabilir ve aktif metabolitlerine maruz kalmayı azaltabilir. Eş zamanlı CYP1A2 indükleyicileri (örneğin omeprazol, sigara içimi) bendamustine maruz kalmayı azaltabilir ve aktif metabolitlerine maruz kalmayı artırabilir. Bendamustin HCl ile güçlü CYP1A2 inhibitörleri veya indükleyicileri ile kullanımı kaçınılmazsa birlikte uygulandığında dikkatli olun veya alternatif bir tedavi seçin.

Bedamustin doz Modifikasyonları	
Başlangıç dozu	90 mg/m ² /doz 1 ve 2. günde
Level-1 dozu	70 mg/m ² /doz 1 ve 2. günde
Level-2 dozu	50 mg/m ² /doz 1 ve 2. günde
Level-3 dozu	Bendamustine devam etmeyiniz.

* 1. gün trombosit sayısı 75.000/mm³'ten az veya 1. gün nötrofil<1000/mm³ ise ya da önceki siklusta grade 4 hematolojik toksisite meydana gelirse trombosit sayısı $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ve nötrofil $\geq 1000/\text{mm}^3$ olana kadar veya başlangıç değerlerine yakın değerlere iyileşene kadar döngünün başlatılmasını geciktirin, daha sonraki sikluslarda dozları 1 level düzeyi azaltın.

* Önceki siklus sırasında grade ≥ 2 non-hematolojik toksisite gelişirse non-hematolojik toksisite grade ≤ 1 veya bazal seviyeye dönene kadar döngünün başlatılmasını geciktirin, sonraki sikluslarda 1 level düzeyi azaltın.

Bendamustin:

Renal Yetmezlik	Hepatik Yetmezlik
Doz ayarlamasına gerek yok	Hafif: Billurubin <20 mikromol/L %100 verin. Orta: Billurubin 20-51 mikromol/L %70 verin. Şiddetli: Billirubin >51 mikromol/L tavsiye edilmez.

ADVERS REAKSİYONLAR/REJİM SPESİFİK KOMPLİKASYONLAR:

*Bendamustine'in ana yan etkisi miyelosüpresyondur ve dozun titre edilmesi gerekebilir. Ayrıca: aşırı duyarlılık, karaciğer enzimlerinde yükselme, kalp bozuklukları, bulantı, kusma, baş ağrısı, alopesi, amenore, anoreksi, ishal, kabızlık, mukozit, yorgunluk, olası ikincil malignite riski, artan fırsatçı

*Tümör lizis sendromu (TLS) riski taşıyan tüm hastalara tedaviye başlamadan önce profilaksi uygulanmalıdır. Tedaviden önce uygun bir hidrasyona (günde yaklaşık 3 L sıvı alımı) başlanması zorunludur. TLS riskinin derecesi ve mevcut komorbiditeler dikkate alınarak, klinik olarak uygunsa allopurinol veya bir alternatifin uygulanması düşünülebilir. Tüm hastalar, çalışma tedavisinin ilk günlerinde böbrek fonksiyonu, potasyum ve ürik asit değerlerine özellikle odaklanılarak dikkatle izlenmelidir.

*Bendamustine ve allopurinol'ü aynı anda alan hastalarda Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakaları rapor edilmiştir. Hastalar tedavi sırasında herhangi bir cilt reaksiyonu yaşarsa, bunlar yakından izlenmeli ve cilt reaksiyonunun ciddi bir mukokutanöz reaksiyona dönüştüğüne dair herhangi bir şüphe durumunda, olay tamamen çözülene kadar Bendamustine tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir. Cilt toksisitesinin diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve şüpheli ajanlar buna göre kesilmelidir.

*Melanom dışı cilt kanseri, bendamustin içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda melanom dışı cilt kanserleri (bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom) riskinin arttığına dair klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar. Başta cilt kanseri riski taşıyanlar olmak üzere tüm hastalara periyodik cilt muayenesi yapılması önerilir.