

**FLUDARABİN +SİKLOFOSFAMİD + RİTUKSİMAB (FCR)**

Hasta Adı/ TC No:

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim Kaşesi	
Düzeltilmiş Kilo			
Yüzey Alanı			

İlaç	Gün	Doz	Tarih	Uygulama
Ritüksimab	28 günlük sikluslarla 1-6 siklus	1. siklus 375 mg/m ² 1. Gün 2.-6. Siklusta 500 mg/ m ² 1. Gün		İv **
Fludarabin	28 günlük sikluslarla 1-6 siklus	25 mg/m ² /gün 1-2-3. Günlerde		İv ***
Siklofosfamid	28 günlük sikluslarla 1-6 siklus	250 mg/m ² /gün 1-2-3. Günlerde		İv ****

Siklofosfamid ve fludarabin uygulamasına, yalnızca ilk siklus sırasında ritüksimab uygulaması tamamlandıktan 1 gün sonra başlanır.

2-6. sikluslar sırasında, ritüksimabın verildiği gün (1. gün) ve siklofosfamid ve fludarabinin uygulandığı ilk gün denk gelir.

Hasta Tedavi planı:

4 Haftalık(28 günlük) Siklus	
Siklus 1	Siklus 2-6
Rituksimab 375 mg/m²; günde 1 doz iv olarak uygulayın.1. siklus sırasında fludarabin + siklofosfamid başlangıcından önce (yani 0. gün) Yalnızca 1. siklusta (toplam doz = 375 mg/m²)	Rituksimab doz başına 500 mg/m²; 1. günde iv, 5 siklus boyunca her 28 günde bir olarak uygulayın, (toplam doz= 500 mg/m²/2-6. sikluslar sırasında 28 günlük siklus)
Rituksimab, %0,9 NaCl (%0,9 NS) veya %5 dekstroz (D5W) ile 1-4 mg/mL aralığında bir konsantrasyona kadar seyreltilir.	
*Allopurinol 300 mg/gün; Yalnızca tümör lizis riski yüksek olan hastalarda, 1. döngünün 1-7. günleri olmak üzere birbirini takip eden 7 gün boyunca oral veya intravenöz olarak uygulayın. *Asetaminofen 650–1000 mg; Her rituximab dozundan 30-60 dakika önce oral olarak uygulayın *Difenhidramin 25–50 mg; Her rituximab dozundan 30-60 dakika önce oral veya intravenöz olarak uygulayın. *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 1- Lenfosit sayısı $>25 \times 10^9/L$ ise: 1. günde 50 mg/m^2 Rituksimab verin, Geri kalanını (yani 325 mg/m^2) 2. günde verin

***Fludarabin $25 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$; 100-125 mL %0,9 NS veya D5W'de günde 30 dakikada ardarda 3 gün boyunca intravenöz olarak uygulayın. (toplam doz/28 günlük siklus = 75 mg/m^2)

1–3 günler, 6 siklus boyunca her 28 günde bir

****Siklofosfamid $250 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$; Ardışık 3 gün 100 mL %0,9 NS veya D5W'de 30 dakikada intravenöz olarak uygulayın. (toplam doz/28 günlük siklus = 750 mg/m^2) 1-3. günler, 6 siklus boyunca her 28 günde bir

***Hepatik yetmezlikte fludarabin ve siklofosfamid doz ayarlaması yoktur klinik karara göre tam doz verilebilir.**

***Böbrek yetmezliğinde fludarabin dozunun ayarlanması:**

- Kreatinin klerensi (CrCl) $>70 \text{ mL/dakika}$: %100 doz
- CrCl 30–70 mL/dakika: fludarabin %50 doz
- $\text{CrCl} <30 \text{ mL/dakika}$: fludarabin uygulamayın

***Böbrek yetmezliğinde siklofosfamid dozunun ayarlanması:**

- *Kreatinin klerensi (CrCl) $>20 \text{ mL/dakika}$: klinik karara göre %100 doz
- * CrCl 10–20 mL/dakika: siklofosfamid %75 doz
- * $\text{CrCl} <10 \text{ mL/dakika}$: siklofosfamid %50 doz

*Filgrastim (G-CSF) subkutan enjeksiyonla günde 5 mcg/kg,

*Miyelosupresif kemoterapi tamamlandıktan 24-72 saat sonra kullanmaya başlayın.

***Aşağıdakilerden herhangi birinin ilk ve tekrarlayan epizodları:**

- G3 nötropeni ($\text{ANC} \geq 500/\text{mm}^3 < 1000/\text{mm}^3$ 'e kadar) veya
- G4 nötropeni ($\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$) veya
- Trombosit sayısı $< 80.000/\text{mm}^3$ olursa İyileşmenin ardından fludarabin ve siklofosfamidi bir level azaltın.

Doz seviyeleri		
	Fludarabin	Siklofosfamid
Başlangıç dozu	25 mg/m² /doz 1–3. günlerde	250 mg/m² /doz 1–3. günlerde
Doz Level-1	20 mg/m² /doz 1–3. günlerde	200 mg/m² /doz 1–3. günlerde
Doz Level-2	15 mg/m² /doz 1–3. günlerde	150 mg/m² /doz 1–3. günlerde
Rituksimab dozu azaltılmaz.		

ADVERS ETKİLER / REJİME ÖZEL KOMPLİKASYONLAR

*Siklofosfamid mesane mukozasını tahriş edebilir. Hastaların 24 saatte en az üç litre sıvı almaları teşvik edilmelidir.

*Rituksimab - Şiddetli sitokin salınım sendromu, ateş, titreme, titreme, ürtiker ve anjiyoödem yanı sıra sıklıkla bronkospazm ve hipoksi ile birlikte görülen şiddetli dispne ile karakterizedir. Hepatit B reaktivasyonu – HBV pozitif hastanın tedavi ve yönetimine dikkat ediniz.

*Çoğunlukla ilk infüzyon sırasında, genellikle ilk bir ila iki saat içinde görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar. Ana semptomlar ateş, titreme ve kasılmalar. 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.

Fludarabin İlişkili Toksisite

Grade 3 nötropeni, trombositopeni veya anemi	Düzelme bazalin %20'sine ulaşana kadar tedaviyi geciktirin, daha sonra fludarabin dozu %25 azaltarak tedaviye devam edin.
Grade 4 nötropeni, trombositopeni veya anemi	Düzelme bazalin %20'sine ulaşana kadar tedaviyi geciktirin, daha sonra fludarabin dozu %50 azaltarak tedaviye devam edin.
Enfeksiyon grade 3-4 nötropeni olmadan	Enfeksiyon düzelene kadar tedaviyi sürdürün, ardından aynı dozlarda yeniden başlayın.
Otoimmün hemolitik anemi veya trombositopeni varsa	Rituksimab ve fludarabin yerine uygunsa alternatif tedavi ile değiştirin
Grade ≥ 2 non-hematolojik yan etkiler bulantı dışında fludarabin ilişkili kusma, yorgunluk, ishal, infüzyona bağlı ateş veya titreme	Fludarabin dozunu %50 azalt.
Grade 3/4 veya irreversibl Grade 2 non-hematolojik toksisite	Fludarabin dozunu %50 azalt veya fludarabini kesmeyi düşün.