

 HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ	İBRUTİNİB - RİTUKSİMAB		
	Hasta Adı/ TC No:		
	KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ		
Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

İlaç	Gün	Doz	Tarih	Uygulama
İbrutinib	28 günlük sikluslarla hastalık progrese olana kadar	420 mg/gün		Oral
Rituksimab	28 günlük sikluslarla 2-7 siklus	2. Siklus 50 mg/m ² 1. Gün 2. siklus 325 mg/m ² 2. Gün 3.-7. Siklusta 500 mg/ m ² 1. Gün		İv **

Hasta Tedavi Planı:

RİTUKSİMAB İÇİN UYARILAR:

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.

**1-4 mg/mL kontrastrasyonunda 4 saatte izotonik NaCl veya % 5 dekstroz içinde uygula. Başta 50 mg/saat hızla başla. İlk 30 dk'da hipersensitivite reaksiyonu olmazsa, her 30 dk'da hızı 50 mg/saat arttırarak maximum 400 mg/saate kadar arttır. Sonraki tedavilerde, önceki rituksimab uygulaması iyi tolere edildiyse, 100 mg/saat hızda başla ve her 30 dk'da hızı 100 mg/saat dozda arttırarak maximum 400 mg/saat doza arttır.

- Rituksimab 2. siklusa başlanır.
- Siklus 28 gün aralıklarla uygulanır.
- 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 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 dolaşımda 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.

Ritüksimab aşağıda belirtildiği gibi uygulanır:

Siklus	Gün	Ritüksimab doz	Ritüksimab Uygulama
2	1	50 mg/m ²	1-4 mg/mL kontrastrasyonunda 4 saatte izotonik NaCl veya %5 dekstroz içinde uygula.

2	2	325 mg/m ²	1-4 mg/mL kontrastrasyonunda 4 saatte izotonik NaCl veya %5 dekstroz içinde uygula. Başta 50 mg/saat hızla başla. İlk 30 dk'da hipersensitivite reaksiyonu olmazsa, her 30 dk'da hızı 50 mg/saat arttırarak maximum 400 mg/saate kadar arttır. Sonraki
3, 4, 5, 6 ve 7	1	500 mg/m ²	tedavilerde, önceki rituksimab uygulaması iyi tolere edildiyse, 100 mg/saat hızda başla ve her 30 dk'da hızı 100 mg/saat dozda arttırarak maximum 400 mg/saat doza arttır.

İBRUTİNİB İÇİN UYARILAR:

*Yiyeceklerle birlikte uygulama, gece açlığı sonrasında uygulamaya kıyasla ibrutinib maruziyetini yaklaşık 2 kat artırır. Klinik çalışmalar, ibrutinib'in yemekten en az 30 dakika önce veya yemekten en az 2 saat sonra yaklaşık olarak aynı saatte alınması talimatını vermiştir.

*İbrutinib'i düzenli olarak planlanan zamanda almayı geciktiren hastalar, kaçırılan dozu mümkün olan en kısa sürede aynı gün içinde alabilir ve ertesi gün normal programa devam etmesi önerilir. Kaçırılan bir dozu telafi etmek için ekstra bir ibrutinib dozu uygulamayınız.

İBRUTİNİB İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

*İbrutinib ağırlıklı olarak CYP3A tarafından metabolize edilir. İbrutinib'in güçlü CYP3A indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımından kaçının. Kısa süreli kullanılan güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. 7 gün veya daha kısa süreli antifungaller ve antibiyotikler, örn. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin), CYP3A4 inhibitörü kullanımı süresince ibrutinib'e ara vermeyi düşünün veya ibrutinib dozunu günlük 140 mg'a düşürün.

*Orta Eğer CYP3A4 inhibitörünün kullanılması gerekiyorsa, İbrutinib dozunu günlük 280 mg'a düşürün. Orta derecede CYP3A4 inhibitörleri içerdiğinden Seville portakalı ve greyturttan kaçının.

*İbrutinibin CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanması ibrutinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 indükleyicilerinin (örn. karbamazepin, rifampisin, fenitoin) eş zamanlı kullanımından kaçının. Daha az CYP3A4 indüksiyonu olan alternatif ajanları düşünün.

*İbrutinib ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan ciddi kanama olayları rapor edilmiştir.

*Varfarin veya diğer K vitamini antagonistleri ibrutinib ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Antikoagülanların veya trombosit fonksiyonunu inhibe eden tıbbi ürünlerin (antitrombosit ajanlar) ibrutinib ile eş zamanlı kullanımı majör kanama riskini artırır. İbrutinib ile birlikte uygulandığında antikoagülan veya antitrombosit tedavinin risklerini ve faydalarını göz önünde bulundurun ve kanama belirti ve semptomlarını izleyin.

*İbrutinib başlandıktan sonra lenfositoz sıklıkla görülür ve hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olarak değerlendirilmemelidir.

*İbrutinib tedavisiyle nadiren tümör lizis sendromu (TLS) ortaya çıkabilir.

ADVERS REAKSİYONLAR

*En sık görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ %20): trombositopeni, ishal, nötropeni, kas-iskelet ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, bulantı, kanama (örn. morarma), döküntü, ateş, artralji

*En sık görülen grade 3 veya 4 advers reaksiyonlar ($\geq$ %5): pnömoni, hipertansiyon, nötropeni, lenfositoz, trombositopeni.

*Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter vakaları özellikle kardiyak risk faktörlerine sahip hipertansiyon, akut enfeksiyonlar ve daha önce atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastalarda rapor edilmiştir. Tüm hastaları, kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği de dahil olmak üzere kardiyak bulgular açısından klinik olarak periyodik olarak izleyin. Aritmik semptomlar veya yeni başlayan nefes darlığı, baş dönmesi veya bayılma gelişen hastalar klinik olarak değerlendirilmeli ve eğer endike ise elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

*Hipertansiyon genellikle ibrutinib ile ilişkilidir ve düzenli izleme endikedir. Eşlik eden hipertansiyonun proaktif yönetime ihtiyacı vardır.

*Diğer advers reaksiyonlar: stomatit, kabızlık, hazımsızlık, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, periferik ödem, asteni, peteşi, kas spazmları, burun kanaması, baş dönmesi, baş ağrısıdır.

İBRUTİNİB DOZ MODİFİKASYONU

CYP3A inhibitörü kullanımı gerekirse	Tedavi başlangıç dozu 280 mg'a düşürülür.
Vorikonazol 200 mg 2x1, posakonazol susp 100-400 mg/ gün kullanım gerekiyorsa	Tedavi başlangıç dozu 140 mg'a düşürülür.
Posakanozol süsp. 200 mg günde 3 doz, posakanozol 400 mg günde 2 doz, posakanozol 300 mg iv günde 1 doz, posakonazol uzun salınımlı 300 mg tablet 1x1 kullanım gerekirse	Tedavi başlangıç 70 mg'a düşürülür.
Antikoagülan veya antiagregan kullanımı	Kanama riski artabilir. Kanama belirti ve bulguları yakın takip edilmelidir.
Child A hepatik yetmezlik	İbrutinib 140 mg'a düşürülür.
Child B hepatik yetmezlik	İbrutinib 70 mg'a düşürülür.

Child C hepatik yetmezlik	İbrutinib kesilir.
Cerrahi operasyon gerekirse	İbrutinib kesilmesinin fayda-riskleri göz önüne alınarak cerrahiden en az 3-7 gün önce ara verilip kanama açısından dikkat edilmelidir.
İlk grade ≥ 3 non-hematolojik toksisite, grade ≥ 3 nötropeniye eşlik eden ateş veya enfeksiyon ya da grade 4 hematolojik toksisite olursa	İbrutinibe ara verilir. Semptomlar grade 1 veya bazale gerileyince aynı dozdan devam edilir.
İkinci grade ≥ 3 non hematolojik toksisite, grade ≥ 3 nötropeniye eşlik eden ateş veya enfeksiyon ya da grade 4 hematolojik toksisite olursa	İbrutinibe ara verilip semptomlar grade 1 veya bazale gerileyince ibrutinib 280 mg dozdan verilir.
Üçüncü grade ≥ 3 non hematolojik toksisite, grade ≥ 3 nötropeniye eşlik eden ateş veya enfeksiyon ya da grade 4 hematolojik toksisite olursa	İbrutinibe ara verilip semptomlar grade 1 veya bazale gerileyince ibrutinib 140 mg dozdan verilir.
Dördüncü grade ≥ 3 non hematolojik toksisite, grade ≥ 3 nötropeniye eşlik eden ateş veya enfeksiyon ya da grade 4 hematolojik toksisite olursa	İbrutinib kesilir.