

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-1131

**MPV** (Metotrexat-Prokarbazin-Vinkristin)

Diagnoskod: C83.3

Kurintervall: 28 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
5. Vinkristin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,4 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta	2 mg	
6. Prokarbazin	Peroral kapsel			100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
7. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Metotrexat Intravenös infusion 3500 mg/m <sup>2</sup>	x1														x1						
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg		x2														x2					
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg			x4														x4				
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg				x1														x1			
5. Vinkristin Intravenös infusion 1,4 mg/m <sup>2</sup>	x1														x1						
6. Prokarbazin Peroral kapsel 100 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1														
7. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg								x1													

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Metotrexat Intravenös infusion 3500 mg/m <sup>2</sup>								
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg								
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg								
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg								
5. Vinkristin Intravenös infusion 1,4 mg/m <sup>2</sup>								
6. Prokarbazin Peroral kapsel 100 mg/m <sup>2</sup>								
7. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg	x1							

**Emetogenicitet:** Medel

#### Behandlingsöversikt

2,5 kurer ges (=5 högdos Metotrexat). Om patienten då är i CR (komplett remission) ges 2 doser Cytarabin enligt Cytarabin högdos primärt CNS-lymfom. Om < CR ges strålbehandling 45 Gy/1,8 Gy/fr mot CNS.

## Anvisningar för regimen

#### Villkor för start av regimen

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Kontroll av blodstatus inkl neutrofila, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

#### Villkor och kontroller för administration

Före start av Metotrexat behandling ska hydrering och alkalinisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara > 7 före start av Metotrexat, om inte ge extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning.

Vikt eller diureskontroll.

*Prokarbazin* - Patienten bör varnas för samtidigt alkoholintag, Prokarbazin har antabus-effekt. Mat med högt innehåll av tyramin bör undvikas, se exempel under biverkningar Prokarbazin- övrigt. Intag på kvällen kan minska illamåendet.

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl neutrofila, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

Under behandlingen kontrolleras kreatinin och levervärden.

#### Metotrexat

Hydrering före start: 500 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 120 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen: 3 liter vätska/dygn med tillsatser av 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid per 1000 mL.

Kalciumfolinat dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc <0,1 mikromol/L. Doserna kan ges i.v i samma dos som peroralt. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 osv tills konc < 0,1 mikromol/L.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring fortsätter hydreringen med 4 L vätska/dygn med tillsats av Natriumbikarbonat och kalium till metotrexatkoncentrationen <0,1 mikromol/L.

### Dosjustering rekommendation

Neutrofila <1,5 och TPK <100 - behandlingen skjuts upp.

Om GFR <60 mL/min ges inte Metotrexat.

### Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1 och 15:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-2a-1-dag.-ondansetron-olanzapin>,

Övriga dagar:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/>

### Övrig information

Prokarbazin = Natulan kapslar, licenspreparat.

## Biverkningar

Metotrexat Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		Infektionsbehandling/profylax
<b>Njurtoxicitet</b>  Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering av urin (håll U-pH $\geq 7$ genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationssätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.	Biverkningskontroll	
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
<b>Levertoxicitet</b> Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymers förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.	Leverfunktion	
<b>Andningsvägar</b> Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b> Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.	Vikt	

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hudtoxicitet</b>		
Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell´s syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		
<b>Graviditetsvarning</b>		
Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.		
Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem.		
Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.		
Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.		
Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter.		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.		

## Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
<b>Neuropati</b>		
Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.		

Fortsättning på nästa sida

**Vinkristin (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Starkt vävnadsretande</b> Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
<b>Extravasering</b>		Värme
<b>Röd</b>  Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infarkt rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Hyaluronidas
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Metaboliseras via CYP3A.  Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarigare biverkningar och snabbare uppträdande av dem. Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

**Prokarbazin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Leukopeni, trombocytopeni, reversibel påverkan finns angiven, osäkert hur vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkning, minskad aptit, mycket vanligt, men oftast övergående.		
<b>Övrigt</b> Azoospermia och ovariedysfunktion finns rapporterat (eventuellt vid kombination med kemoterapi), kan vara irreversibel.		
<b>Övrigt</b> Undvik alkohol då prokarbazin kan ha en disulfiram (Antabus) liknande effekt. Prokarbazin är en svag MAO hämmare vilket kan ge interaktioner med mat med hög tyraminhalt och ge risk för hypertoni. Det är dock ovanligt med reaktioner, men man kan undvika (åtminstone stora doser av) mögelost, övermogen frukt, fermenterade grönsaker, fermenterad korv (t ex salami), jästextrakt och sojasås/sojabönprodukter.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Anses vara en svag MAO-hämmare.  Samtidig administrering av antidepressiva (särskilt tricykliska ämnen) och centralstimulantia (metylfenidat och selegilin) med prokarbazin kan ge ökad risk för serotonergt syndrom. Samtidig administrering av antipsykotika (fentiazin, thiopental) med prokarbazin kan ge ökade biverkningar av antipsykotika så som CNS depression. Samtidig administrering av Clozapin med prokarbazin kan öka risk för agranulocytos. Samtidig administrering av enzym-inducerande antiepileptika kan öka risk för allergisk reaktion (hypersensitivity) av prokarbazin. Samtidig administrering av hypertoni medicin med prokarbazin kan ge ökad effekt av hypertoni medicin.  Samtidig administrering av antihistaminer för systemiskt bruk med prokarbazin och risk för CNS-depression (mekanism okänd), detta är en tidigare uppgift från regimbibliotekets text, men verifieras ej i SmPC eller Lexicomp, osäker uppgift.		

**Metotrexat**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>CNS påverkan</b> Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärter, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.		

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

### Observandum

### Kontroll

### Stödjande behandling

#### Hudtoxicitet

Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet.

Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.

#### Graviditetsvarning

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.

#### Interaktionsbenägen substans

Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.

Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem.

Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.

Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.

Salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).

## Referenser

### Combination Chemotherapy and Radiotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma

Lisa M. DeAngelis. Combination Chemotherapy and Radiotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10; Journal of Clinical Oncology 20, no. 24 (December 15, 2002) 4643-4648. Published online September 21, 2016.

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.11.013?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.11.013?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

## Versionsförändringar

### Version 1.9

ny antiemetikalänk

### Version 1.8

antiemetika

### Version 1.7

Anvisningar för ordination - Text om hydrering före och efter Metotrexat har lagts till. Mängden Natriumbikarbonat i prehydreringen har ökat till 120 mmol, i posthydreringen till 60 mmol. Förtydligt att det är Kaliumklorid som avses. Ändringarna är desamma också i administrationsschemat.

### Version 1.6

Uppdaterat text om mat med tyramin-innehåll.

### Version 1.5

ny länk

### Version 1.4

Tog bort länk.

### Version 1.3

Regimnamn - ändrat så att MPV står först och Metotrexat-Prokarbazin-Vinkristin inom parentes.

**Version 1.2**

Administrationsschemat- Länkat kommentarer.

Lagt till filnamn

**Version 1.1**

Patientinformation tillagd