

Antitumoral regim - Sarkom

Metotrexat-Propranolol-Vinblastin

Kurintervall: 7 dagar

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ

RegimID: NRB-8356

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkn-ingssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack-dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	35 mg/m ²	kroppsyta	50 mg	
2. Vinblastin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	6 mg/m ²	kroppsyta	10 mg	
3. Propranolol	Peroral tablett			40 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	Ny kur dag 8
1. Metotrexat Intravenös infusion 35 mg/m ²	x1							
2. Vinblastin Intravenös infusion 6 mg/m ²	x1							
3. Propranolol Peroral tablett 40 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Angiosarkom. Kan ges i upp till 12 månader. Kan därefter följas av Cyklofosamid-Etoposid-Propranolol peroral behandling, se referens.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Propranolol
Dosering i förhållande till måltid: Tas en halv timme före måltid

Anvisningar för ordination
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Dosjustering rekommendation
Vid uttalad trötthet (fatigue) grad 2 kan doserna minskas till cirka 50 % av Metotrexat och Vinblastin.

Biverkningar

Metotrexat Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Infektionsrisk Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkonzentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering av urin (håll U-pH ≥ 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.		
Slemhinnetoxicitet Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
Levertoxicitet 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.		
Andningsvägar Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
Vätskeretention	Vikt	
Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och övriga toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.		
Hudtoxicitet 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 nekrolis (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 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).		
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Vinblastin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
Akut bronkospasm och/eller andnöd, ovanligt, risk störst vid kombination med mitomycinadministrering, då även omnämnd fördröjd reaktion.		

Fortsättning på nästa sida

Vinblastin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Leukocytopeni vanligt. Trombocytopeni och anemi förekommer. Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Gastrointestinal påverkan Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder. Illamående och kräkningar förekommer. Stomatit ovanligt, men kan bli uttalad, reversibel.		
Levertoxicitet Dosreduktion bör ske om hyperbilirubinemi (>51 mikromol/l).	Leverfunktion	
Neuropati Perifer neuropati finns rapporterat, oftast reversibelt.	Biverkningskontroll	
Övrigt Partiell eller total dövhet, ovanligt. Försiktighet om kombination med andra ototoxiska substanser som cisplatin och karboplatin.		
Starkt vävnadsretande Endast intravenös administrering. Intratekal administrering kan vara fatal.		
Extravasering (Röd) Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infart rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Värme Hyaluronidas
Interaktionsbenägen substans 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.		

Propranolol

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet Bradykardi vanligt, AV-block har rapporterats. Försämring av hjärtsvikt har rapporterats.		
Övrigt Perifer kyla extremiteter vanligt. Raynauds fenomen förekommer. Trötthet, muskelsvaghet och hypotension har rapporterats.		
CNS påverkan Yrsel förekommer. Sömnstörningar och hallucinationer har rapporterats. Försämring i Myastenia Gravis har rapporterats.		
Andningsvägar Andfåddhet förekommer. Bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats.		
Endokrinologi Betablockare kan maskera tecken på hypertyreos eller hypoglykemi (främst genom att minska takykarditendens). Risk för upphov till eller förlängd hypoglykemi hos diabetiker. Enstaka fall av hypoglykemi även hos icke-diabetiker har rapporterats.		
Immunologisk reaktion Propranolol kan förstärka en anafylaktisk reaktion och behandling med adrenalin i normal dos ger inte alltid förväntad effekt.		

Fortsättning på nästa sida

Propranolol (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Interaktionsbenägen substans**

Samtidig administrering av barbitursyraderivat och propranolol bör undvikas, då metabolismen av betablockare induceras.

Samtidig administrering av propafenon och propranolol bör undvikas, då plasmakoncentrationen av propranolol kan stiga.

Samtidig administrering av verapamil och propranolol bör undvikas, då risken för bradykardi och blodtrycksfall ökar.

Ett stort antal substanser kan kräva dosanpassning vid samtidig administrering med propranolol, se FASS för information (amiodaron, klass-I-antiarytmika, NSAID, cimetidin, diltiazem, epinefrin, fenylpropanolamin, fluvoxamin, kinidin, klonidin, klorpromazin, lidokain, rifampicin, rizatriptan, teofyllin).

Referenser**Management of angiosarcoma by combination of Propranolol and Vinblastine**

Pasquier et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. EBioMedicine. 2016 Apr;6:87-95.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211551/>

Versionsförändringar**Version 1.3**

Lagt till patientinformationen.

Version 1.2

Flödesschema- inkluderat kommentarer

Version 1.1

Flödesschema- inkluderat kommentarer

Version 1.0

Regimen fastställdes