

## Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-8356

**Metotrexat-Propranolol-Vinblastin**

Kurintervall: 7 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	35 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta	50 mg	
2. Vinblastin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	6 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	x1							
2. Vinblastin Intravenös infusion 6 mg/m <sup>2</sup>	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 Peroral tablett

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.

**Antiemetika**

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter=Antiemetikaregim-1-dag>

## Biverkningar

<b>Metotrexat Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
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 administrationsätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
<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.		
<b>Andningsvägar</b> Interstitiell pneumoni och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b> <span style="float: right;">Vikt</span> 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.		
<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>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, fenybutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Vinblastin</b>		
<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Akut bronkospasm och/eller andnöd, ovanligt, risk störst vid kombination med mitomycinadministrering, då även omnämnd fördröjd reaktion.		Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Leukocytopeni vanligt. Trombocytopeni och anemi förekommer. Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder. Illamående och kräkningar förekommer. Stomatit ovanligt, men kan bli uttalad, reversibel.		
<b>Levertoxicitet</b> Dosreduktion bör ske om hyperbilirubinemi (>51 mikromol/l).	Leverfunktion	
<b>Neuropati</b> Perifer neuropati finns rapporterat, oftast reversibelt.	Biverkningskontroll	
<b>Övrigt</b> Partiell eller total dövhet, ovanligt. Försiktighet om kombination med andra ototoxiska substanser som cisplatin och karboplatin.		
<b>Starkt vävnadsretande</b> Endast intravenös administrering. Intratekal administrering kan vara fatal.		
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b>		Värme  Hyaluronidas
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.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Metaboliseras via CYP3A. Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem. Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

<b>Propranolol</b>		
<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hjärttoxicitet</b> Bradykardi vanligt, AV-block har rapporterats. Försämring av hjärtsvikt har rapporterats.		
<b>Övrigt</b> Perifer kyla extremiteter vanligt. Raynauds fenomen förekommer. Trötthet, muskelsvaghet och hypotension har rapporterats.		
<b>CNS påverkan</b> Yrsel förekommer. Sömnstörningar och hallucinationer har rapporterats. Försämring i Myastenia Gravis har rapporterats.		
<b>Andningsvägar</b> Andfåddhet förekommer. Bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats.		
<b>Endokrinologi</b> 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.		
<b>Immunologisk reaktion</b> 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 metaboliseringen 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 1.4

antiemetika

### Version 1.3

Lagt till patientinformationen.

### Version 1.2

Flödesschema- inkluderat kommentarer

### Version 1.1

Flödesschema- inkluderat kommentarer

### Version 1.0

Regimen fastställdes