

Antitumoral regim - Bröstcancer

Pembrolizumab-EC 90

(Pembrolizumab-Cyklofosfamid-Epirubicin 90)

Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Neoadjuvant

RegimID: NRB-7996

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkn-ingssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack.dos
1. Pembrolizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	2 mg/kg	kroppsvikt	200 mg	
2. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	600 mg/m ²	kroppsyta		
3. Epirubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	90 mg/m ²	kroppsyta		1000 mg/m ²
4. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Ny kur dag 22
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 2 mg/kg	x1																					
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m ²	x1																					
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m ²	x1																					
4. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1											

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

För behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadie av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv..
Ges i 4 kurer efter Pembrolizumab-Karboplatin-Paklitaxel.

Alternativ dosering för Pembrolizumab är 200 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, clearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Pembrolizumab:

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Använd inbyggt eller monterat filter (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Epirubicin:

Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Anvisningar för ordination

Pembrolizumab:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokument (Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare).

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

LPK >2,5, neutrofila >1,0, TPK >100 för start av cytostatika.

Filgrastimdos: <70 kg 30 ME, >70 kg 48 ME. Filgrastim kan bytas mot en dos peg-filgrastim 6 mg dag 2. Den första dosen filgrastim (peg-filgrastim) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Epirubicin - max ackumulerad dos 1000 mg/m².

Dosjustering rekommendation

Dosreduktion vid nedsatt leverfunktion.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

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

Övrig information

Epirubicin kan färga urinen röd.

Biverkningar**Pembrolizumab
Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Övrigt**

Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.

Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.

Akut infusionsreaktion/anafylaxi

Blodtryck
Puls

Akutberedskap

Infusionsrelaterad reaktion förekommer.

Fortsättning på nästa sida

Pembrolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbingar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.	Biverkningskontroll	
CNS påverkan Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.	Biverkningskontroll	
Smärta Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Perifera ödem Perifera ödem vanligt.		
Övrigt Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet Myokardit fallrapporter.	EKG	
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Cyklofosfamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Cystit Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosfamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m ² . Barn har angett doser över 1 g/m ² som behov av Mesna profylax.	Monitorering	Hydrering Mesna
Hög emetogenicitet Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
Tumörlyssyndrom Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.	Urat	Hydrering Allopurinol
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.		
Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)		
Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)		
Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämrad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.		
Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).		
Extravasering (Grön)		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Epirubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	
Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt som följd. Kan uppstå sent i behandlingen eller flera månader efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (trolig additiv toxicitet). Kumulativ dos på 900-1000mg/m ² bör ej överstigas. Utgångsvärde på vänsterkammarfunktion bör finnas.		
Slemhinnetoxicitet		
Starkt vävnadsretande		
Antracykliner skall ges via central infart.		
Extravasering (Röd)		Kyla Dexrazoxan DMSO
Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		
Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.		

Filgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar		
Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssvikt (ARDS).		
Smärta		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		

Fortsättning på nästa sida

Filgrastim (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Övrigt**

Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.

Mjältruftur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk

Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.

Referenser**Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer**

Peter Schmid, M.D et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer;N Engl J Med 2020; 382:810-821

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910549>

Versionsförändringar**Version 1.6**

antiemetika

Version 1.5

antiemetika

Version 1.4

Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Provtagning ASAT ändrat till ALAT.

Version 1.3

Rättat filgrastimdosing till standarddos mg/kg.

Version 1.2

Epirubicin, kortad infusionstid och minskad spädningsvätska enligt klinisk praxis.

Version 1.1

lagt till patientinformationen

Version 1.0

Regimen fastställdes