

Antitumoral regim - bröstcancer

Behandlingsavsikt: Kurativ, Neoadjuvant

Pembrolizumab-Karboplatin (AUC 5)-NabPaklitaxel

RegimID: NRB-9759

Kurintervall: 21 dagar

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. Paklitaxel Nab	Intravenös infusion		30 min.	125 mg/m ²	kroppsyta		
3. Karboplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	30 min.	5 x (GFR+25) mg	njurfunktion (AUC Calvert)	750 mg	

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. Paklitaxel Nab Intravenös infusion 125 mg/m ²	x1							x1							x1							
3. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Regim med Nab-paklitaxel vid reaktion på Paklitaxel. För behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadie av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv.

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

Behandling med Pembrolizumab kan ges med förlängt intervall 4 mg/kg (alt. standarddos 400 mg) var 6:e vecka.
Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elektrolytstatus: Na, K, Ca, clearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)
- Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD
- Amylas, CRP, glukos
- Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Pembrolizumab ska administreras först.

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

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. Kontroll av perifer neuropati.

Anvisningar för ordination

Pembrolizumab

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, 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 <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/#>.

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

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

Överväg tillägg av G-CSF i form av filgrastim, ex dag 3-5, 10-12, 17-19.

Karboplatin: Dosering av totaldos enligt Calverts formel: $AUC \times (GFR + 25)$. Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerat GFR (ml/min/1.73m²) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på <https://egfr.se/> För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

Alternativ dosering: AUC=2 dag 1,8 eller AUC=1,5 dag 1,8,15

Nab-Paklitaxel: Överväg dosreduktion till 100 mg/m²

Kontroll av perifer neuropati.

Dosjustering rekommendation

Pembrolizumab: Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

Nab-Paklitaxel: Överväg dosreduktion till 100 mg/m² (Perifer neuropati, allmäntillstånd, benmärgstoxicitet)

Karboplatin: Alternativ dosering: AUC=2 dag 1,8 eller AUC=1,5 dag 1,8,15

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

[https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-Antiemetikaregim-1-dag- \(dag 1\),](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-Antiemetikaregim-1-dag- (dag 1),)
[https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-Antiemetikaregim-1-dag- \(dag 8 och 15\).](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-Antiemetikaregim-1-dag- (dag 8 och 15).)

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 Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Fortsättning på nästa sida

Pembrolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar 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 nekrolis (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsatt 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).		

Paklitaxel Nab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Överkänslighetsreaktioner finns rapporterats. Anafylaxi endast enstaka rapporter.		Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Alopeci mycket vanligt. Utslag vanligt.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Förstoppning och stomatit vanligt. Buksmärta förekommer.		
Neuropati Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.	Biverkningskontroll	
Andningsvägar Pneumonit förekommer. Ökad risk vid kombination av paklitaxel nab med gemcitabin. Om diagnos pneumonit ställs skall paklitaxel nab (och eventuell gemcitabin) sättas ut permanent.		
Hjärttoxicitet Hjärtklappning förekommer. Sällsynta rapporterade fall med vänsterkammardysfunktion/hjärtsvikt och bradykardi.	EKG	
Levertoxicitet Vid nedsatt leverfunktion ökar paklitaxel nab effekt, med ökad risk för biverkningar. Rekommenderas därför inte vid bilirubin >5 gånger övre normalgräns eller ALAT/ASAT > 10 gånger övre normalgräns. I övrigt se FASS.	Leverfunktion	
Övrigt Asteni och utmattning vanligt. Ledvärk och muskelsmärta vanligt. Pyrexia/feber och ödem förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Paklitaxel Nab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering (Gul)		Kyla Hyaluronidas
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Interaktionsbenägen substans		
Paklitaxel metaboliseras delvis via CYP2C8 och CYP3A4. Avsaknad av läkemedelsinteraktionsstudie. Samtidig administrering av hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel skall medföra försiktighet då risk eventuellt finns för ökad toxicitet genom högre paklitaxel-exponering. (Exempel på hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir.) Samtidig administrering av inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel rekommenderas inte då risk finns för minskad effekt av Paklitaxel till följd av minskad Paklitaxel exponering. (Exempel på inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin.) Vid administrering i kombination med cisplatin skall Paklitaxel ges före Cisplatin för att undvika risk för ökad myelosuppression som ses om Paklitaxel ges efter Cisplatin, se FASS för Paklitaxel, finns dock inte omnämnt för Paklitaxel nab.		

Karboplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer. Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Överväg Extended karbo­platin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens. Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	
Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Perifer neuropati förekommer, oftast mild vid konventionella doser. Symtom mestadels beskrivet som parestesi och minskade djupa senreflexer. Ökad risk hos patienter >65 år och hos dem som tidigare behandlats med Cisplatin.		
Hög emetogenicitet		
Vid AUC 4 eller mer.		
Extravasering (Gul)		
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Interaktionsbenägen substans		
Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom. Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej. Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramp­er eller ökad risk för toxicitet. Samtidig administrering av diuretika inklusive loopdiuretika och andra nefrotoxiska eller ototoxiska substanser vid Karboplatinbehandling ska ske med försiktighet, risk för ökad eller förvärrad toxicitet, se FASS.		

Referenser

Kalkylator för beräkning av eGFR

<https://egfr.se/>

<https://egfr.se/>

Versionsförändringar**Version 1.7**

antiemeetika

Version 1.6

antiemetika

Version 1.5

antiemetika

Version 1.4

antiemetika

Version 1.3

Lagt till maxdos för Karboplatin.

Version 1.2

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

Version 1.1

Patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes