

## Antitumoral regim - Bröstcancer

RegimID: NRB-9759

## Pembrolizumab-Karboplatin (AUC 5)-NabPaklitaxel

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	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	Ingen spädning	30 min.	125 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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 = korrigerad GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>

Kontroll av perifer neuropati.

## Dosjustering rekommendation

*Pembrolizumab:* Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

*Nab-Paklitaxel:* Överväg dosreduktion till 100 mg/m<sup>2</sup> (Perifer neuropati, allmäntillstånd, benmärgstoxicitet)

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

## Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag

1: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d>, Dag 8 och 15: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/>

## Biverkningar

Pembrolizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b> Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Blodtryck Puls	Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> 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
<b>Andningsvägar</b> 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
<b>Gastrointestinal påverkan</b> 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
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
<b>Njurtoxicitet</b> Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
<b>Endokrinologi</b> Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesiemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsr förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
<b>Hudtoxicitet</b> 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	
<b>CNS påverkan</b> Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.  Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.	Biverkningskontroll	
<b>Smärta</b> Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
<b>Perifera ödem</b> Perifera ödem vanligt.		
<b>Övrigt</b> Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Myokardit fallrapporter.	EKG	
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Paklitaxel Nab**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Överkänslighetsreaktioner finns rapporterat. Anafylaxi endast enstaka rapporter.		Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeci mycket vanligt. Utslag vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Förstoppning och stomatit vanligt. Buksmärta förekommer.		
<b>Neuropati</b> Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.	Biverkningskontroll	
<b>Andningsvägar</b> Pneumonit förekommer. Ökad risk vid kombination av paklitaxel nab med gemcitabin. Om diagnos pneumonit ställs skall paklitaxel nab (och eventuell gemcitabin) sättas ut permanent.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Hjärtklappning förekommer. Sällsynta rapporterade fall med vänsterkammardysfunktion/hjärtsvikt och bradykardi.	EKG	
<b>Levertoxicitet</b> 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	

Fortsättning på nästa sida

**Paklitaxel Nab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b> Asteni och utmattning vanligt. Ledvärk och muskelsmärta vanligt. Pyrex/feber och ödem förekommer.		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b>		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.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer. Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Vid gynekologisk cancerbehandling 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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	
Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.		
<b>Neuropati</b>	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.		
<b>Hög emetogenicitet</b> Vid AUC 4 eller mer.		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b>		
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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 1.9**

ny patientinfo

**Version 1.8**

antiemetika

**Version 1.7**

antiemetika

**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