

## Antitumoral regim - Bröstcancer

RegimID: NRB-9530

**Pembrolizumab var 6:e vecka-EC 90 DD** (Pembrolizumab  
6:e vecka-Cyklofosfamid-Epirubicin Dostät)  
Diagnoskod: C50

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Pembrolizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4 mg/kg	kroppsvikt	400 mg	
2. Cyklofosfamid- monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	600 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Epirubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	90 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		1000 mg/m <sup>2</sup>
4. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg	x1																					
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m <sup>2</sup>	x1														x1							
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m <sup>2</sup>	x1														x1							
4. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg		x1														x1						

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg																						
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m <sup>2</sup>								x1														
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m <sup>2</sup>								x1														
4. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg									x1													

Dag	43	44
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg	x1	
2. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m <sup>2</sup>	x1	
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m <sup>2</sup>	x1	
4. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg		x1

**Emetogenicitet:** Hög

### Behandlingsöversikt

För behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadie av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv. Efter dag 43 (2:a behandling med Pembrolizumab och 4:e behandling med EC90) fortsätter behandling med enbart Pembrolizumab var 6:e vecka.

**Alternativ dosering för Pembrolizumab är 400 mg standarddos var 6:e vecka.**

## 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.

Pegfilgrastim: Får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. Kan bytas mot Filgrastim < 70 kg 30 ME, > 70 kg 48 ME dag 4-11, 18-25, 32-39 efter cytostatikabehandling.

Epirubicin: max ackumulerad dos 1000 mg/m<sup>2</sup>.

**Dosjustering rekommendation**

Pembrolizumab dosjusteras inte, uppehåll vid toxicitet.

**Antiemetika**

Förlag enligt stöddokument: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-6-1-dag/>

**Övrig information**

Epirubicin kan färga urinen röd.

**Biverkningar**

<b>Pembrolizumab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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
<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, buksmärter 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

Fortsättning på nästa sida

**Pembrolizumab (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Endokrinologi</b>	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.		
<b>Hudtoxicitet</b>	Biverkningskontroll	
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, utsatt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.		
<b>CNS påverkan</b>	Biverkningskontroll	
Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.		
Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
<b>Smärta</b>		
Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
<b>Perifera ödem</b>		
Perifera ödem vanligt.		
<b>Övrigt</b>		
Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Myokardit fallrapporter.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Cyklofosamidmonohydrat**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Cystit</b>	Monitorering	Hydrering Mesna
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 cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m <sup>2</sup> . Barn har angett doser över 1 g/m <sup>2</sup> som behov av Mesna profylax.		
<b>Hög emetogenicitet</b>	Monitorering	Antiemetika
Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	Urat	Hydrering Allopurinol
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.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Alopeci (hårfall) förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

**Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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).		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Epirubicin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	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 <sup>2</sup> bör ej överstigas. Utgångsvärde på vänsterkammarmarkfunktion bör finnas.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
<b>Starkt vävnadsretande</b>		
Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Röd</b>		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.		

**Pegfilgrastim**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Andningsvägar</b>		
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 andnödssyndrom (ARDS).		
<b>Smärta</b>		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		

Fortsättning på nästa sida

## Pegfilgrastim (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 hemokonzentration.

Mjältruptur 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 1.8

ny patientinfo med immunoblock

### Version 1.7

ny antiemetikalänk

### Version 1.6

Justerat dag 43 och 44 och kurlängd.

### Version 1.5

Justerat dag 43 och 44.

### Version 1.4

antiemetika

### Version 1.3

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

### Version 1.2

Tog bort dubletterad filgrastim.

### Version 1.1

Patientinfo

### Version 1.0

Regimen fastställdes