

## Antitumoral regim - bröstcancer

RegimID: NRB-7991

**Trastuzumab-Kapecitabin-Tukatinib (laddningsdos) Kur****1**

Diagnoskod: C50

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

**Läkemedel**

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Trastuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	90 min.	8 mg/kg	kroppsvikt		
2. Kapecitabin	Peroral tablett			1000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Tukatinib	Peroral tablett			300 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	Ny kur dag 22	
1. Trastuzumab Intravenös infusion 8 mg/kg	x1																						
2. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m <sup>2</sup>	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2									
3. Tukatinib Peroral tablett 300 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	

**Emetogenicitet:** Låg**Behandlingsöversikt**

Kur 1, med intravenös laddningsdos Trastuzumab 8mg/kg. Dag 22 påbörjas regim Kapecitabin, Trastuzumab, Tukatinib (underhållsdos) kur 2 osv.

**Anvisningar för regimen****Villkor för start av regimen**

HER 2-positiv bröstcancer.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

Blodstatus: neutrofila > 1,5, TPK > 100, Hb ≥ 90 för start.

EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

Kontroll av vänsterkammarmfunktion.

Test av DPD-aktivitet rekommenderas för att undvika allvarliga biverkningar av Kapecitabin.

**Villkor och kontroller för administration**

Trastuzumab: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Vid tidigare överkänslighetsreaktion ge premedicinering med T. Paracetamol 1 gram samt T. Cetirizin 10 mg 1-3 timmar före Trastuzumab.

Kapecitabin och Tukatinib: Kontroll av hand-fotsyndrom och GI-biverkningar efter 1-2 veckor (medeltid för start av diarré, 12 dagar), därefter enligt individuell bedömning.

Vid missad dos av Kapecitabin eller Tukatinib tas nästa dos enligt ordination, dvs ingen extra dos ska tas.

**Kapecitabin Peroral tablett**

Dosering i förhållande till måltid: Tas inom en halv timme efter måltid

**Tukatinib Peroral tablett**

Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

**Anvisningar för ordination**

Blodstatus: neutrofila, TPK, Hb

Leverstatus: ALAT, ASAT, bilirubin

Regelbunden monitorering av vänsterkammarmfunktion (1 ggr/år palliativt).

Diarré är en vanlig biverkan- anvisningar och recept på Loperamid.

**Dosjustering rekommendation**

Vid biverkningar görs uppehåll och/eller dosminskning:

**Kapecitabin:** Dosminskning görs genom stegvis minskning -75%- 50% av fulldos. Se tabell 3 i FASS -länk nedan

**Tukatinib:** Dosminskning görs i tre steg: - 250mg X 2; - 200mg X 2; - 150 mg X 2. Se tabell 3 i FASS- länk nedan

Tukatinib sätts ut om patienten inte kan tolerera dosen 150 mg X 2

**Trastuzumab:** Dosreduceras inte. Uppehåll görs vid toxicitet. Om tid sedan föregående behandling > 4 veckor, ges ny laddningsdos. Dosering med 2 mg/kg intravenöst per vecka kan ges för att komma i takt efter uppehåll.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20010202000047#dosage>

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20200113000025#dosage>

**Antiemetika**

Förslag enligt stöddokument:

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

**Övrig information**

Förhöjt kreatinin (30 % genomsnittlig ökning) har observerats hos patienter behandlade med tukatinib, utan någon inverkan på glomerulär funktion. Alternativa markörer, såsom BUN, cystein C eller beräknad GFR, som inte är baserade på kreatinin kan övervägas för att fastställa om njurfunktionen är nedsatt.

**Biverkningar****Trastuzumab  
Observandum****Akut infusionsreaktion/anafylaxi****Kontroll**

Blodtryck  
Puls

**Stödjande behandling**

Akutberedskap  
Antihistamin  
Paracetamol

Akut infusionsreaktion har rapporterats, allvarliga reaktioner finns beskrivna.

Om infusionsreaktion ska infusionen avbrytas eller infusionshastigheten sänkas. Eventuellt symtomatisk behandling. Premedicinering (antihistamin, paracetamol) kan övervägas inför nästkommande infusioner.

Permanent utsättning av behandling efter allvarlig infusionsreaktion.

**Hematologisk toxicitet**

Anemi, leukopeni finns rapporterats.

Blodvärden

Enligt lokala riktlinjer

**Hjärttoxicitet**

Hjärtsvikt förekommer. Ökad risk vid andra riskfaktorer så som rökning, hypertoni, diabetes, dyslipidemi, obesitas, tidigare ischemisk hjärtsjukdom och hög ålder. Försiktighet vid dessa tillstånd. Ökad risk vid tidigare behandling med antracykliner.

Hjärtfunktion

**Andningsvägar**

Hosta och dyspné (andfåddhet) förekommer. Rinnsnuva och näsblod förekommer.

Radiologi

Interstitiell pneumonit, ARDS (akut andningsinsufficiens) och akut lungödem finns rapporterats. Nyttillkomna eller akut förändrade andningssymtom ska utredas.

**Gastrointestinal påverkan**

Buksmärta, diarré, illamående, och kräkningar förekommer.

**CNS påverkan**

Huvudvärk och yrsel förekommer. Parestesi förekommer. Perifer neuropati finns rapporterats. Sömnbesvär förekommer.

Fortsättning på nästa sida

**Trastuzumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b> Trötthet förekommer till vanligt (stor variation på frekvens). Led och muskelvärk förekommer. Ryggvärk omnämns, men stor variation på frekvens.		
<b>Övrigt</b> Notera att FASS innehåller biverknings frekvens som baseras både på monoterapi och kombination med annan antitumoral behandling.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Kaprecitabin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Vid kraftiga symptom avbryts behandlingen, överväg övervakning och vid behov ges vätske- och elektrolytersättning. Vid lindriga till måttliga symptom kan behandling med tablett Loperamid övervägas.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nyttillkomna hjärtbesvär bör utredas.		
<b>Hudtoxicitet</b> Hand- och fotsyndrom. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Se FASS angående åtgärder vid respektive toxicitetsgrad.		
<b>Övrigt</b> DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemiddelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling. Då test inte hittar alla med nedsatt DPD aktivitet ska DPD brist misstänkas oavsett testresultat vid allvarlig toxicitet (slemhinnetoxicitet, hematologisk toxicitet och/eller neurotoxicitet) eller vid anamnes på svår toxicitet på tidigare fluoropyrimidin behandling. Överväg avbrytande av behandling eller kraftigt reducerad dos.		

**Tukatinib**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré mycket vanligt, grad 3 och mer förekommer till vanligt. Antidiarroika ska användas vb. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller permanent utsättning, se FASS. Illamående, kräkning och stomatit vanligt till mycket vanligt.		
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden mycket vanligt. Kontroll av levervärden före behandlingsstart och sedan var tredje vecka under behandlingen. Eventuellt behov av uppehåll, dosjustering eller permanent utsättning, se FASS.		
<b>Andningsvägar</b> Näsblödning vanligt.		
<b>Hudtoxicitet</b> Utslag vanligt.		
<b>Övrigt</b> Ledvärk förekommer.		
<b>Njurtoxicitet</b> Förhöjt kreatinin har rapporterats. Beskrivs som en hämning av renal tubulär transport av kreatinin utan inverkan på glomerulär filtration. Förhöjning kunde ses i den första cykeln följt av stabilt förhöjda värden, reversibelt efter avslutad behandling.		
<b>Graviditetsvarning</b> Djurstudier har visat på missbildningsrisk. Fertila kvinnor och manliga patienter med fertil kvinnlig partner ska använda effektivt preventivmedel under behandlingen och en vecka efter avslutad behandling.		

Fortsättning på nästa sida

## Tukatinib (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Samtidig administrering av starka CYP3A- eller måttliga CYP2C8-inducerare med tukatinib ska undvikas, då koncentrationen av tukatinib kan minska, med risk för sämre effekt. (Exempel på starka CYP3A- eller måttliga CYP2C8-inducerare är rifampicin, fenytoin, johannesört eller karbamazepin.)		
Samtidig administrering av starka CYP2C8-hämmare ska undvikas, då koncentrationen av tukatinib kan öka med risk för ökade biverkningar. (Exempel på stark CYP2C8-hämmare är gemfibrozil.)		
Samtidig administrering av känsliga CYP3A substrat med tukatinib ska undvikas eftersom tukatinib är en stark hämmare av CYP3A och således kan känsliga CYP3A substrats koncentration öka med risk för biverkningar. (Exempel på känsliga CYP3A substrat är alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, sakvinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam, och vardenafil.)		
Samtidig administrering av känsliga P-gp substrat med tukatinib kan ge ökade koncentrationer av de känsliga P-gp substraten, med risk för ökade biverkningar. Överväg dosminskning av det känsliga P-gp substratet. (Exempel på känsliga P-gp substrat är digoxin och dabigatran.)		

## Referenser

### Rashmi K. Murthy, M.D. et al; Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Rashmi K. Murthy, M.D. et al; Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer; N Engl J Med 2020; 382:597-609

### Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil

Schultz A et al. Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil. Läkartidningen 2021;118:21032.

<https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/vardutveckling/2021/08/fordelaktigt-med-genetisk-analys-fore-behandling-med-5-fluorouracil/>

## Versionsförändringar

### Version 1.2

antiemetika

### Version 1.1

Lagt till referens om DPD-testning.

### Version 1.0

Regimen fastställdes