

# IXEMPRA 易莎平注射劑

## Ixabepilone

15mg/ vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

### 常見適應症 (藥物於 2007 年 FDA 允許上市)

- 適應症：轉移性或局部晚期乳腺癌：靜脈注射：40 mg/m<sup>2</sup> 每 3 週一次，作為單一療法或與capecitabine聯合使用；持續至疾病進展或不可接受的毒性。
- IV：輸注3小時。如果由於同時併用 CYP3A4 誘導劑（超過 40 mg/m<sup>2</sup>），輸注 4 小時。通過不含 DEHP 的給藥裝置輸注；使用帶有 0.2 至 1.2 微米微孔膜的在線過濾器給藥。給藥應在製備後 6 小時內完成。監測超敏反應。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
combination of ixabepilone plus capecitabine improved overall survival (OS) compared with capecitabine alone in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes.	metastatic or locally advanced breast cancer ixabepilone plus capecitabine (n = 609) vs capecitabine alone (n = 612)  J Clin Oncol. 2010 Jul 10; 28(20): 3256–3263.  Name of study : CA163-046	PFS; median, 6.2 v 4.2 months; P = .0005)  ORR (43% v 29%; P < .0001)  ADR : Grade 3 to 4 neuropathy occurred in 24% treated with the combination, but was reversible.	ixabepilone 40 mg/m <sup>2</sup> as a 3-hour iv infusion on day 1 of a 21-day cycle, plus oral capecitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> , administered bid on days 1 - 14 of a 21-day cycle, or capecitabine alone, 1,250 mg/m <sup>2</sup> bid on days 1-14 of a 21-day cycle. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity.

\* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response,

CR :complete response,

## 作用機轉

細胞毒性藥物。可中斷細胞有絲分裂，進而造成腫瘤細胞死亡。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐(有10-30%的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：依藥品的劑量與給藥速率有關。白血球減少症（3級：36%;4級：13%），嗜中性白血球細胞減少症（3級：31%;4級：23%）貧血（3級：6%;4級：2%），嗜中性白血球減少併發燒（3%;3級：3%），血小板減少症（3級：5%;4級：2%）

## 注意事項及常見副作用

1. 藥物輸注過敏反應：超敏反應（5%）。在給藥前，醫師會給予多種抗過敏藥物預防。但還是有少數病人在輸注時，仍然發生過敏現象，如皮膚紅疹、呼吸困難、胸痛、心跳變快，或是疼痛、多汗、高血壓等。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。
2. 心臟血管方面副作用：胸痛（5%），水腫（9%）。
3. 皮膚方面副作用：脫髮（48%）、脫屑（2%），色素沉著過度（2%），指甲疾病（9%），掌跖紅斑感覺遲鈍（8%），瘙癢（6%），皮疹（9%）。若發生嚴重皮膚黏膜潰瘍併有發燒時，請立刻通知醫護人員。
4. 代謝及內分泌方面副作用：脫水（2%），潮熱（6%），體重減輕（6%）。
5. 胃腸方面副作用：腹痛（13%），厭食（19%），便秘（16%），腹瀉（22%;3級：1%），噁心（42%;3級：2%），口腔炎（≤29%;3/4級：6%），嘔吐（29%;3級：1%）。味覺障礙（6%）、胃食管反流（6%）上述許多胃腸道症狀都有藥物可緩解。
6. 免疫系統副作用：感染（伴有嗜中性白血球減少症：5%）
7. 肝臟方面副作用：肝功能指數升高，停藥後可恢復。
8. 肌肉骨骼方面副作用：關節痛（≤49%），肌肉骨骼疼痛（20%），肌痛（≤49%）。可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。
9. 神經系統副作用：虛弱（≤56%），疲勞（≤56%），頭痛（11%），週邊神

經病變 ( 62%;3/4級 : 14% ) 、頭暈 ( 7% ) 、失眠 ( 5% ) 、疼痛 ( 8% ) 、周圍運動神經病變 ( 10%;3級 : 1% ) ，例如：感覺異常、麻痺、無力、抽筋。停藥後逐漸緩解，維他命B6或許有一些幫助。

10. 呼吸方面副作用：咳嗽 ( 2% ) 、呼吸困難 ( 9% ) 、上呼吸道感染 ( 6% ) 。

11. 其它方面副作用：流淚增加 ( 4% ) 。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 常用劑量：
- 腎功能不全劑量調整：無須劑量調整
- 肝功能不全劑量調整：劑量調整依
- Ixabepilone 單用(排除升高 total bilirubin 的 Gilbert disease):
  - AST and ALT  $\leq 2.5$  times ULN (正常上限值) and bilirubin  $\leq 1$  times ULN: 無須劑量調整
  - AST and ALT  $> 2.5$  to  $\leq 10$  times ULN and bilirubin  $> 1$  to  $\leq 1.5$  times ULN: 降 ixabepilone 劑量至 32 mg/m<sup>2</sup>.
  - AST and ALT  $\leq 10$  times ULN and bilirubin  $> 1.5$  to  $\leq 3$  times ULN: 降 ixabepilone 至 20 to 30 mg/m<sup>2</sup> (開始 20 mg/m<sup>2</sup>, 再增至最大劑量 30 mg/m<sup>2</sup> 如果 20 mg/m<sup>2</sup> 的耐受佳).
  - AST or ALT  $> 10$  times ULN or bilirubin  $> 3$  times ULN: 避免 ixabepilone 使用.
- Ixabepilone 與 Capecitabine 聯合使用:
  - AST and ALT  $\leq 2.5$  times ULN and bilirubin  $\leq 1$  times ULN: 製造商沒有提供劑量調整
  - AST or ALT  $> 2.5$  times ULN or bilirubin  $> 1$  times ULN: Ixabepilone 進用

- 肥胖: actual body weight (full weight) for calculation of body surface area- or weight-based dosing. maximum BSA of 2.2 m2.

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制

表現	處理
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 嗜中性球 &lt;500/mm<sup>3</sup> 持續超過≥7 天</li> <li>● 化學治療後嗜中性球低下合併發燒</li> <li>● Platelets &lt;25,000/mm<sup>3</sup> (or &lt;50,000/mm<sup>3</sup> 帶有出血)</li> </ul>	<p>下次化療降 20%劑量。骨髓抑制：ixabepilone 可能會出現劑量依賴性骨髓抑制，尤其是嗜中性白血球減少；可能是嚴重的、危及生命的或致命的。發生了 4 級嗜中性白血球減少症；有嗜中性白血球減少性發燒和感染的報導。肝功能損傷會增加嗜中性白血球減少併發症的風險，尤其是與 capecitabine 聯合使用時。</p>
<p>超敏反應，超敏反應：稀釋劑 (Cremophor EL)，與超敏反應有關。按照建議預先給藥。已經報導了嚴重的超敏反應，包括過敏反應。超敏反應的跡象包括支氣管痙攣、呼吸困難、潮紅和皮疹。</p>	<p>重度：停止 Ixabepilone 輸注，並根據臨床指徵給予支持性治療 (如腎上腺素、皮質類固醇)。如果發生超敏反應，應預先使用皮質類固醇 (除 H1 和 H2 拮抗劑) 在隨後的週期中，並考慮延長輸注時間。</p>
<p>神經病變：周邊神經病變：ixabepilone (作為單一藥物或與 capecitabine 聯合使用) 曾發生周邊神經病變 (感覺和運動)。神經病的症狀包括燒灼感、感覺過敏、感覺遲鈍、感覺異常、不舒服或神經性疼痛。大多數神經病變病人在劑量減少後出現改善或穩定；在一些研究中，記錄大多數病人在發病 12 週後改善至基礎值或 1 級。先前就存在</p>	

有周圍神經病變或糖尿病的病人發生嚴重神經病變的風險可能增加。≥ 2 級神經病變病人都被排除在臨床試驗之外。

- 2 級 ( 中度 ) 持續 ≥7 天：停用 Ixabepilone 直至消退或改善至 1 級。然後在下一個週期將 Ixabepilone 劑量減少 20%。
- 3 級 ( 重度 ) 持續 <7 天：停用 Ixabepilone 直至消退或改善至 1 級。然後在下一個週期將 Ixabepilone 劑量減少 20%。
- 3 級 ( 重度 ) 持續 ≥7 天或致殘性神經病變：停用 Ixabepilone。

3 級手足症後群 ( 掌蹠紅腫感覺遲鈍 )：停用 Ixabepilone 直至消退或改善至 1 級，然後繼續使用當前劑量的 Ixabepilone。

4 級毒性 ( 致殘 )：停用 Ixabepilone。

級毒性 ( 重度;神經病變除外 )： 停用 Ixabepilone 直至緩解或改善至 1 級，然後在一個週期將 Ixabepilone 劑量減少 20%。

3 級關節痛/肌痛或疲乏 ( 短暫性 )：停用 ixabepilone 直至消退或改善至 1 級，

然後繼續使用當前劑量的 ixabepilone。

ixabepilone 曾發生心肌缺血、心室功能不全和室上性心律失常。如造成心臟缺血或心臟功能受損

考慮停用 ixabepilone

- 嗜中性球≥1,500/mm<sup>3</sup> 和血小板≥100,000/mm<sup>3</sup>，才能開始治療。劑量計算，BSA 的上限為 2.2 m<sup>2</sup>。
- 術前用藥：輸注前約 1 小時使用 H1 拮抗劑 ( 口服diphenhydramine 50 mg 或等效藥物 ) 和 H2 拮抗劑進行術前用藥。有ixabepilone超敏反應史的病人也應預先服用皮質類固醇 ( 例如，在輸注前 1 小時口服 dexamethasone 20 mg 或輸注前 30 分鐘靜脈注射 )。

- 外滲：紫杉醇是一種刺激性物質，具有類似起泡劑的特性。確保在輸注之前和期間，將針頭或導管放置正確位置；避免外滲。注射部位的反應通常是輕度的（皮膚變色，壓痛，紅斑或腫脹），長時間的輸注（例如24小時）更常見。注射部位的反應可能會延遲（7至10天）。還報告了更嚴重的反應（靜脈炎，蜂窩組織炎，皮膚剝脫，壞死，纖維化和硬結）。儘管通過不同的位點給藥，仍可能發生事後皮膚反應。
- 超敏反應：在臨床試驗中的超敏反應，其特徵是呼吸困難和低血壓、血管性水腫和全身性蕁麻疹，需要治療。儘管有預防過敏用藥，病人仍可能發生致命反應。所有病人均應接受corticosteroids, diphenhydramine, and histamine H2 antagonists 預先處理。對紫杉醇有嚴重超敏反應的患者不應再次使用該藥物。輕微的超敏反應（潮紅，皮膚反應，呼吸困難，低血壓或心動過速）不需要中斷治療。超敏反應可能來自 polyoxyl 35 castor oil (Cremophor® EL), 或 a non-IgE mediated reaction to the taxane moiety，釋出histamine 所致。潮紅 (28%)、紅疹(12%)、低血壓 (4%)、呼吸困難 (2%)、心跳過速 (2%)、and 低血壓 (1%)、冷顫、腹痛、背痛少見。在化療三週期後，嚴重過敏反應就很少見。事前使用的抗過敏藥物包括：A single IV dexamethasone dose, antihistamine, an H2-antagonist 可將過敏反應從40%降到 2-3%。一旦發生過敏反應，同一天可再次給藥，增加 premedication、放慢輸注速、小心監控。下次可考慮給Ixabepilone 前6、12小時，投予口服 dexamethasone, 加上antihistamines(前30分鐘) and H2-antagonists (前1小時)。如果重新給藥後，依然發生過敏反應，或可進行 a desensitization protocol (減敏方案)。

## 藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major)。存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

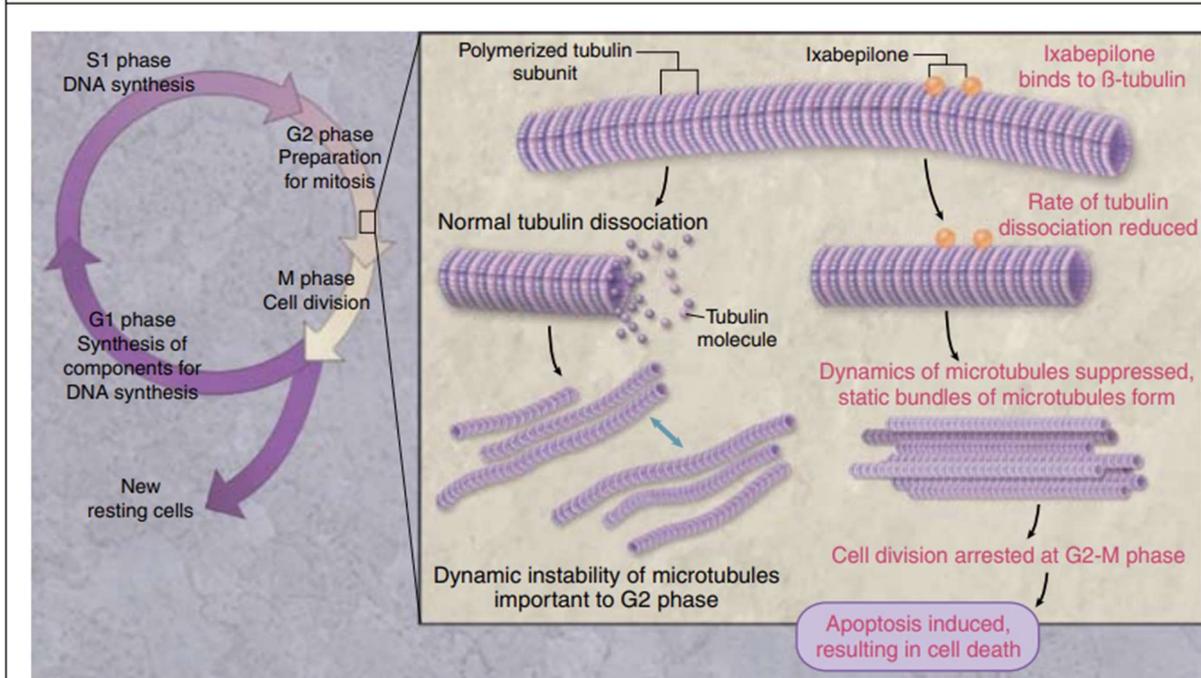
## 臨床監測項目

- CBC血球分類和血小板計數、肝功能 (ALT, AST, bilirubin)腎功能。監測是否過敏反應（經常在輸注的第一個小時內），心臟監測（心臟病史的病人）；在輸液期間監視輸液部位以防外滲。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 神經病變（例如，燒灼感、感覺過於敏感、感覺遲鈍、感覺異常、不舒服、神經性疼痛(密切監測患有糖尿病或先前存在神經病變的病人)；心臟缺血或心臟功能受損（密切監測有心臟病史的病人）。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）抗體。有慢性或過去有HBV感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

**Mechanism of action of ixabepilone. Ixabepilone binds to the  $\beta$ -tubulin subunits of microtubules to induce microtubule polymerization and stabilization, which lead to G2-M arrest and the induction of apoptosis.**

**Figure 1.** Mechanism of action of ixabepilone. Ixabepilone binds to the  $\beta$ -tubulin subunits of microtubules to induce microtubule polymerization and stabilization, which lead to G2-M arrest and the induction of apoptosis. Illustration by Taina Litwak, CMI.



### 藥師小叮嚀

1. 葡萄柚汁可能會增加 ixabepilone 的血漿濃度。避免葡萄柚汁。
2. 注意身體皮膚、指甲的變化。
3. 避免嚴重的骨髓抑制，需足夠的營養支持。
4. 過敏反應: 常發生於第 1-2 次的化療給藥的 10 分鐘內。
5. 肌痛/關節疼痛，如對 ibuprofen 無效，可給低劑量的 dexamethasone or prednisone。gabapentin 亦可試。
6. 周邊感覺神經病變：麻木、刺痛、分佈在穿襪子和戴手套的地方、口的週邊麻木、感覺過度敏感。通常發生於給藥後的幾天。會隨著劑量的累積，發生率會增加。如有嚴重周邊神經病變。建議劑量減少 20%。感覺神經病變，停藥幾個月後，會改善或全癒。
7. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
8. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後 7 個月，用藥期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
10. 臨床監測: 白血球計數和血小板計數、肝功能。