

ZYTIGA 澤珂錠

ABIRATERONE ACETATE

250 mg, 500 mg / tab

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2018 年 FDA 允許上市)

1. 治療轉移性去勢療法無效前列腺癌，建議劑量 Zytiga 1,000 mg qd 併用 prednisone 5mg bid (接受 abiraterone 治療的病人還應同時接受促性腺激素釋放激素類似物或接受過雙側睪丸切除術) 。
2. 高風險對去勢有效的敏感轉移性前列腺癌，建議劑量 Zytiga 1,000 mg qd 併用 prednisolone 5mg qd 。

適應症	試驗結果	用法、劑量
Abiraterone in Combination with Prednisone for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Trial: COU-AA-302)	Randomized chemotherapy-naïve mCRPC (no visceral metastases) Abiraterone + prednisone (N = 546) vs placebo + prednisone (N = 542). ■ Radiographic progression-free survival (rPFS) : not reached vs 8.3 months. (HR, 0.43, P < 0.0001) ■ The median OS : 14.8 months vs 10.9 months ■ ADR: . Hypokalemia (17.2%), hypertension (21.6%), and fluid retention/edema (25.1%) Clin Cancer Res; 19(24); 6650–6. ©2013 AACR.	1,000 mg of abiraterone acetate once daily +Prednisolone 5mg bid

Abiraterone in combination with prednisone for metastatic high-risk castration-sensitive prostate cancer (CSPC). <i>(Trial: LATITUDE)</i>	Randomized, phase 3 abiraterone (n=597) vs placebo (n=602) qd ■ overall survival was significantly longer in the abiraterone group than in the placebo group (not reached vs. 34.7 months) ■ ADR of grade 3 : hypertension and hypokalemia in the abiraterone group. <i>NEJM 2017; 377:352-360</i>	Abiraterone 250mg qid (1,000 mg) + prednisone 5 mg qd *Patients in both arms received a gonadotropin releasing hormone or had a bilateral orchiectomy.
---	---	---

作用機轉

澤珂錠的作用機轉為抑制 CYP17A 酵素，該酵素是雄激素在合成過程中所需的作用酶，常存在於睪丸、腎上腺和前列腺的腫瘤組織中。而澤珂錠透過對於 CYP17A 酶的作用，進而抑制睪丸、腎上腺及攝護腺腫瘤的睪固酮(男性荷爾蒙)生成，來限制腫瘤生長的口服抗癌藥物

致吐性及骨髓方面副作用

- 噁心、嘔吐：低度致吐性，約 10-30% 的病人有可能發生嘔吐情形
- 骨髓抑制：輕度

注意事項及常見副作用

1. 淋巴細胞減少症 (輕度發生率為 20% 至 38% ；中/重度發生率為 4% 至 9%)

2. 心臟血管方面副作用：水腫（25%至27%）、高血壓（9%至37%）、心律不整（7%）、心臟衰竭（2%~3%）、胸部不適（≤4%）、胸痛（≤4%）。
3. 神經系統副作用：疲勞（39%）、失眠（14%）、跌倒（6%）、頭痛（8%）。
4. 皮膚方面副作用：容易瘀傷（13%）、熱潮紅（19%）、皮疹（8%）。
5. 代謝及內分泌方面副作用：熱潮紅（15%至22%）、高血糖（57%）、高鈉血症（33%）、高三酸甘油脂血症（63%）、低血鉀症（17%至30%）、低磷血症（24%）、腎上腺功能減退（0.5%），臨床宜定期抽血追蹤。
6. 胃腸方面副作用：便秘（23%）、腹瀉（18~22%）、消化不良（6~11%）。
7. 血液方面副作用：貧血（>20%）、淋巴細胞減少症（38%，3/4級9%）。
8. 肝臟方面副作用：血清丙氨酸轉氨酶升高 ALT（11%至46%）、血清天冬氨酸轉氨酶升高 AST（15%至37%）、血清膽紅素升高（7%至16%）。
9. 骨骼肌肉方面副作用：關節腫脹（30%）、肌肉痛（26%）、骨折（6%），若發生疼痛可使用普拿疼緩解不適，注意預防跌倒。
10. 腎臟方面副作用：泌尿道感染（12%）、血尿（10%）、腹股溝疼痛（7%）、排尿減少（7%）、夜尿（6%）。
11. 呼吸系統副作用：咳嗽（11%~18%）、呼吸困難（11.8%）、上呼吸道感染（5%~13%）、鼻咽炎（11%）。

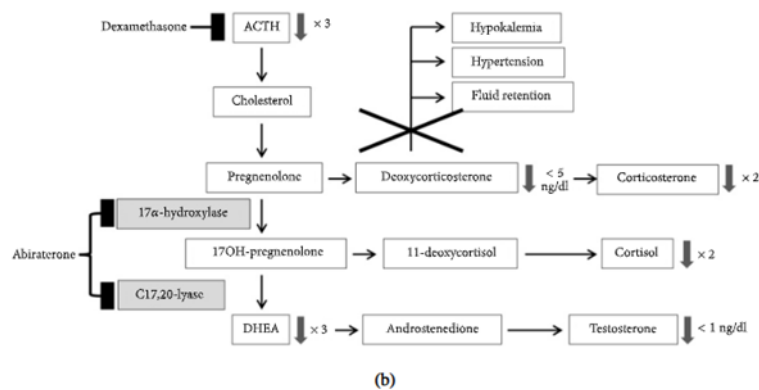
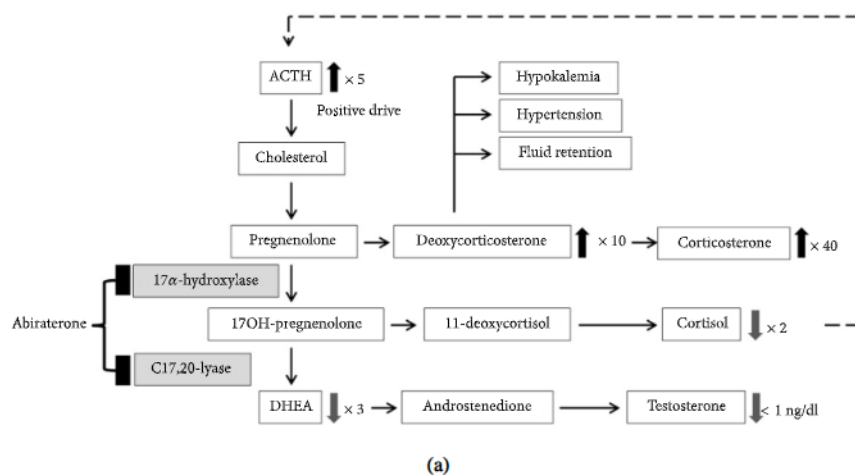
註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微（1級）、中級（2級）、嚴重（3級）、致命（4級）或死亡（5級）。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全：不需調整
- 肝功能不全
 - 輕度(Child-Pugh class A)：不需要調整劑量
 - 中度(Child-Pugh class B)：250 mg once daily (Zytiga)。如果 ALT and/or AST >5 times the ULN (正常上限) or total bilirubin >3 times ULN 在已有肝功能不全治療中，發生以上情形，則永遠停藥。
 - 重度(Child-Pugh class C)：勿用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

1. 合併使用 Prednisolone 的理由為 Abiraterone 的 mineralocorticoid 作用會發生代償性的增加 ACTH。若已有心臟血管疾病的慢性病人，會因產生高血壓、低血鉀與體液留滯而惡化。但若是將 prednisone 停用時，則會增加 ACTH 濃度。
2. 若需使用利尿劑，避免選擇 spironolactone 當保鉀利尿劑，因為該藥物會刺激 androgen receptor 而引起疾病的進展。



副作用	處理方式
肝毒性： 1. 已報告嚴重肝毒性（如暴發性肝炎、急性肝功能衰竭和死亡），還觀察到肝臟指數顯著增加（包括 3 級和 4 級，基礎值高的病人可能性更高），通常發生在治療的前 3 個月，若發生時可能需要減少劑量、中斷治療，甚至可能要停藥。 2. 治療前應監測 ALT、AST 和膽紅素，三個月內每兩週監測一次，之後每月監測一次，對有肝功能不全、肝功能指數升高或出現過肝毒性的病人需要更頻繁的監測。 3. 有肝毒性的症狀時，及時評估肝功能。（ALT 或 AST ≥ 20 倍 ULN 和/或總膽紅素 ≥ 10 倍 ULN）後再治療的安全性，尚未評估過。	治療引起肝功能異常： 1. 當 ALT and/or AST $> 5 \times \text{ULN}$ or total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$：停藥直到 AST and ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$，與 total bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$；重新給 750 mg QD 2. 如果肝功能異常再度發生：停藥直到肝功能恢復正常或 AST and ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$：和 total bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$，重新給 500 mg QD 3. 如果肝毒性又發生，停藥。
腎上腺皮質功能不全：與感染、壓力或中斷每日類固醇有關。	密切監測腎上腺皮質激素不足的症狀，mineralocorticoid 激素過量會掩蓋腎上腺皮質激素不足的症狀。臨床上可能需要進行腎上腺功能不全的診斷測試。在壓力(如敗血症)之前、期間和之後可能需要增加皮質類固醇劑量。
鹽皮質激素過量 (Mineralocorticoid excess)：由於 CYP17 抑制導致鹽皮質激素增加可能導致高血壓、低鉀血症和體液滯留（包括 3 級和 4 級事件）。	至少每月監測一次高血壓、低鉀血症和體液滯留（如有必要，在治療前和治療期間控制血壓並處理低鉀血症），與皮質類固醇同時給藥可降低這些不良事件的發生率和嚴重程度。Abiraterone 的

	mineralocorticoid 作用會發生在代償性的增加 ACTH、已存在的心臟血管疾病，因高血壓、低血鉀與體液留滯而惡化。病人如果拿掉 prednisone 時，會增加 ACTH 濃度，避免選擇 spironolactone 當保鉀利尿劑，因為它會刺激 androgen receptor 而引起疾病的進展。
心血管疾病：可能導致高血壓、低鉀血症和體液滯留。在治療前和治療期間控制高血壓並處理低鉀血症。在 abiraterone 給藥期間發生低鉀血症的病人中很少觀察到 QT 間期延長和 torsades de pointes 心律不整（上市後報告）。	密切監測心血管疾病，尤其是心臟衰竭、近期發生心肌梗塞 MI 或心室不整的病人。左心室射出率 (LVEF) <50% 或 NYHA II、III 或 IV 級心臟衰竭的病人被排除在臨床試驗之外。至少每月監測高血壓、低鉀血症和體液滯留。（臨床試驗排除 left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% or NYHA class III or IV 心臟衰竭。）
糖尿病：糖尿病病人慎用。已報告發生嚴重低血糖，特別是在接受 thiazolidinediones (eg, pioglitazone) 或 repaglinide 的病人。	在停止 abiraterone 治療期間和之後監測血糖；可能需要調整抗糖尿病藥物劑量。
鐳 Ra 223：由於骨折和死亡風險增加。	不建議將 abiraterone 加皮質類固醇與鐳 Ra 223 聯合使用。

藥物交互作用

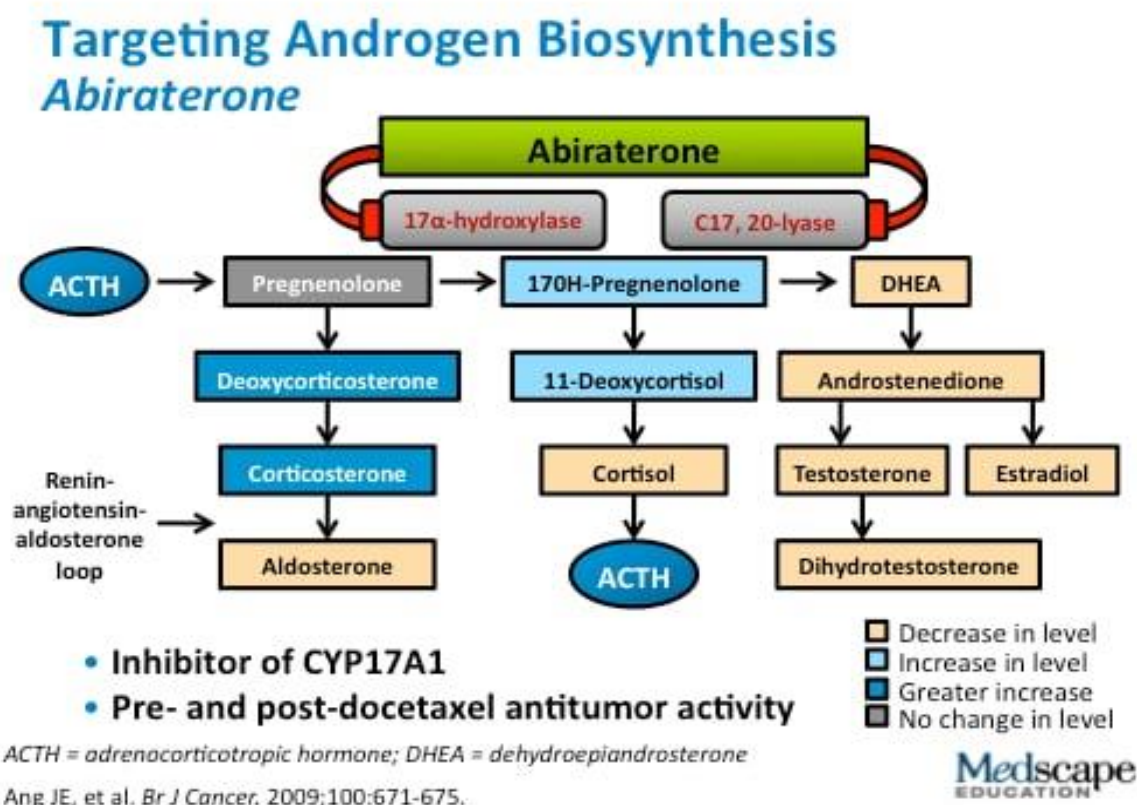
- Substrate of CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits CYP2C8 (weak), CYP2D6 (moderate)
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監控醫囑服藥遵從性。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)。若有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要預防性使用抗病毒藥物。
- 治療前監測 ALT, AST, and bilirubin，每兩星期監測連續三個月，然後每個月監測；如果基礎值是中度肝功能不全 (Child-Pugh class B), 監測 ALT, AST, bilirubin，第一個月每星期監測,第二個月每兩星期監測一次，然後每月監測一次。如果在治療中發生肝毒性(停藥後，肝功能恢復至安全值)，每兩星期監測 ALT, AST, and bilirubin 連續 3 個月。
- 監測 testosterone levels。
- 監測血中鉀離子濃度(給藥前與每個月最少一次)。
- 監測腎上腺皮質功能不全，如果臨床需要確診腎上腺皮質功能不全。
- 監測血壓與體液滯留情形。

機轉

Abiraterone selectively and irreversibly inhibits CYP17(17 alpha-hydroxylase/ C17,20-lyase), an enzyme required for androgen biosynthesis which is expressed in testicular, adrenal, and prostatic tumor tissues. Inhibits the formation of the testosterone precursors dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione.



藥師小叮嚀

1. 請空腹服用（飯前一小時或飯後兩小時），若食用脂肪含量較高的餐點又服用澤珂錠可能會增加高達 10 倍的身體劑量，故請嚴格遵守空腹服用原則。
2. 服藥期間請定期監測血壓變化，如果血壓過高，可能需要調整劑量或停用藥物。
3. 服藥期間請做好骨質疏鬆的預防，例如：運動、鈣與維生素(Vitamin D)補充。
4. 去勢療法，如LHRH analogues 或睪丸切除，是降低睪丸所產生的睪固酮(男性荷爾蒙)，但不影響在腎上腺或腫瘤雄性素的產生。用澤珂錠併用LHRH analogues 或睪丸切除會降低血清中 testosterone 直到測不到。
5. 澤珂錠可能會與其他藥物產生交互作用，請藥師幫您檢查比對您目前使用的所有藥物。
6. 澤珂錠可能會影響生育能力及胎兒發育，於服藥期間到停藥後三個禮拜都應採取有效的避孕措施，服藥期間也應避免哺乳。
7. 若出現常見毒性標準三級以上的副作用，請至醫院求治接受進一步評估與治療。
8. 定期抽血監測項目：肝功能、血糖、定期監測心電圖和電解質。