

JEVTANA 去癌達注射劑

Cabazitaxel

60 mg/1.5 ml

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- 2017 年上市用於轉移性前列腺癌：
- 每 3 週一次 20 mg/m² (與 prednisone 聯合使用) 。
- 建議對臨床上具有高危險性的病人使用 G-CSF 進行初級預防；所有接受 25 mg/m² 劑量的患者都應考慮使用 G-CSF 進行一級預防。
- 在每劑 cabazitaxel 前 ≥ 30 分鐘預先用藥，並使用抗組胺藥 (如 diphenhydramine IV 25 mg 或等效物) 、皮質類固醇 (如 dexamethasone 8 mg IV 或等效物) 和 IV H₂ 拮抗劑。
- 根據製造商建議，可使用止吐預防劑 (口服或靜脈注射) 。

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
FDA : 2010, Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration- resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment	Randomised open- label trial Pts:755 10 mg oral prednisone daily, either 12 mg/m(2) mitoxantrone 12mg/m2 IV over 15- 30 min vs 25 mg/m(2) cabazitaxel IV over 1 h every 3 wks Lancet	377 pts mitoxantrone vs 378 pts cabazitaxel) mOS 12.7 months vs 15.1 months (cabazitaxel group, p<0.0001). mPFS 1.4 months vs 2.8 months (cabazitaxel group p<0.0001). AE : grade 3 or higher neutropenia :	25 mg/m(2) cabazitaxel iv over 1 h every 3 wks + 10 mg prednisone qd

	2010 Oct 2;376(9747):1147-54.	mitoxantrone, 58% vs cabazitaxel 82% Diarrhoea : <1% vs 6% Febrile neutropenia : 1% vs 8% patients in the cabazitaxel group	
FDA:2017 combination of cabazitaxel at a dose of 20 mg/m ² q3 wks and prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who previously received a docetaxel-containing regimen.	Randomized, open-label trial (PROSELICA) of 1200 pts with 20 mg/m ² vs 25 mg/m ² J Clin Oncol.doi: 10.1200/JCO.2017.74.7931	median OS : 15.1 months for the C20 (598 pts) vs 15.9 months for the C25 (602 pts) group (HR 1.042) AE C20 group : 41.8% experienced grade ≥3 neutropenia compared with 73.3% of patients in the C25 group.	cabazitaxel at a dose of 20 mg/m ² q3 wk + prednisolone 10mg qd

* mPFS: medium progression free survival; ORR: overall response rate; median overall survival (mOS)

作用機轉

細胞毒性藥物。Cabazitaxel 是一種紫杉醇衍生物的微管抑制劑；它與微管蛋白結合，促進組裝成微管並抑制微管的解聚。抑制微管解聚與細胞分裂，停滯細胞週期並抑制了腫瘤增生。不同於紫杉醇， cabazitaxel 對多藥耐藥 (MDR) 蛋白的親

和力差，因此在耐藥腫瘤中具有效性，抑制微管的解離，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)。
- 抑制血球生長程度：貧血 (98% - 100% ; 3/4 級 : 10%- 14%)、白血球減少 (80%- 96% ; 3/4 級 : 29%- 69%)、嗜中性球減少 (67% - 94 %) ; 3/4 級 : 42%- 82%)、血小板減少 (35%- 48%) ; 3/4 級 : 3%- 4%)、嗜中性球減少合併發燒 (2%- 9% ; 3/4 級 : 2% - 9%)、中性粒細胞減少合併感染 (3% -7% ; 3/4 級 : 2% - 6%)。通常嗜中性白血球減少會發生在給藥後 4-17 天之間，而在第 12 天達到最低點。

注意事項及常見副作用(有些是同時併用prednisone時發生的)

1. 藥物注射過敏反應：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，如潮紅、皮膚紅疹、胸悶、背痛、呼吸困難、發燒、寒顫、頭暈等。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：心律不整 (5%)、低血壓 (5%)、末梢水腫 (7% 至 9%)。
3. 中樞神經系統副作用：頭暈 (4% - 8%)、頭痛 (4% - 8%)、疼痛 (5%)。
4. 周邊神經系統副作用：疲勞 (25% - 37%)、末梢神經病變 (13% ; 3/4 級 : <1%)、末梢感覺神經病變 (7%- 11% ; 3/4 級 : <1%)
5. 胃腸道消化系統副作用：腹痛 (6% - 17%)、厭食 (16%)、便秘 (18%)、食慾下降 (13%- 19%)、腹瀉 (31% -47%)、味覺障礙 (7%- 11%)、噁心 (25% - 34%)、嘔吐 (15% - 22%) 消化不良 (10%)、口腔炎 (5% 3/4 級 : <1%) 藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
6. 呼吸系統副作用：咳嗽 (6% - 11%)、呼吸困難 (5% - 12%) 若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。
7. 內分泌與代謝系統副作用：脫水 (5%)、體重減輕 (4%-9%)
8. 肝臟系統副作用：肝指數ALT升高 (3/4 級 : ≤1%)，肝指數AST升高 (3/4 級 : ≤1%)，血清膽紅素升高 (3/4 級 : ≤1%)。當發現自己有出現黃疸情況 (皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，也請告知醫師。

9. 肌肉骨骼系統副作用: 關節痛 (7% - 11%) 、虛弱 (15%- 20%) 、背痛 (11% - 16%) 、四肢疼痛 (5%- 7%) 、肌肉痙攣 (7%) 、骨頭疼痛(8%)
10. 腎臟系統副作用: 腎衰竭症候群 (4%)
11. 泌尿生殖系統副作用: 血尿 (14%- 21%) 、尿路感染 (7% - 11%) 、排尿困難 (4% - 7%)
12. 皮膚系統副作用: 掉髮 (3% 至 10%)
13. 其他副作用: 發燒 (5% - 12%)

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

➤ 給藥方式與常用劑量:

使用 0.22 微米在線過濾器以 1 小時注射。不要使用含 polyurethane 的輸液袋進行給藥。在注射前至少 30 分鐘預先使用抗組胺藥、皮質類固醇和 H2 拮抗劑。注射期間密切觀察 (過敏反應)。建議使用止吐預防劑 (口服或靜脈注射)。

➤ 腎功能不全劑量調整:

- CrCl $\geq$ 15 mL/minute: 無須調整劑量
- CrCl < 15 mL/minute 與末期腎臟疾病: 小心監測

➤ 肝功能不全劑量調整

- 膽紅素升高或轉氨酶 (AST, ALT) 異常, 同時鹼性磷 Mild impairment (total bilirubin > 1 to $\leq$ 1.5 times ULN or AST $\geq$ 1.5 times ULN): 20 mg/m² 小心監測
- Moderate impairment (total bilirubin > 1.5 to $\leq$ 3 times ULN and any AST): 降至 15 mg/m²: 小心監測
- Severe impairment (total bilirubin > 3 times ULN): 禁用

- ASCO 對肥胖成人化療劑量指引：用病人的實際體重計算體表面積或依真實體重計算劑量，特別治療目的是以治癒為目標；以非肥胖病人相同的方式處理與方案相關的毒性；如果由於毒性而降低劑量，考慮在隨後的週期恢復完全後，特別是毒性原因（例如，肝或腎功能損害）恢復後，再依照確實體重重新給藥。
- 依據藥物副作用，劑量調整：

副作用發生	
開始劑量	25mg
第一階調降劑量	開始 205mg
第二階調降劑量	開始 15 mg
第三階調降劑量	停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

骨髓抑制: neutrophil count $\leq 1500/\text{mm}^3$	
副作用	處理
骨髓抑制：有報告因嗜中性球減少而導致的死亡。經常監測血液細胞計數。中性球細胞計數 $\leq 1,500/\text{mm}^3$ 禁用 Cabazitaxel。在一項臨床試驗中，超過 80% 的接受 Cabazitaxel 治療的病人出現了 3 級和 4 級嗜中性球減少、貧血、血小板低下、白血細胞減少。因嗜中性白血球低下、嗜中性白血球減少發燒或感染造成死亡。有些發生在治療第一個 30 天就出現嗜中性球減少、貧血、血小板低下和/或全白血球細胞減少。把劑量降至 20 mg/m ² ，發生致	● 考慮對所有接受 25 mg/m² 劑量的病人，使用 G-CSF 進行血球低下初級預防。對於具有高危臨床特徵的病人（例如，老年、體能狀態差、有中性球減少發燒史、過去有大範圍進行過放療、營養狀況差、其他嚴重合併症），建議使用 G-CSF 進行初級預防。 ● 有嗜中性球細胞減少併發症風險的病人，都應考慮二級預防施打白血球生長因子。密切監測 Hb <10 g/dL 的病人。在治療與隨後的治療

命性嗜中性白血球低下機率較低。建議在嗜中性球低下發燒或持續嗜中性球低下，將治療延後治療並降低下次的治療劑量。使用白血球生長素可降低嗜中性球減少症引起的併發症風險。	之前，每週都需監測全血細胞計數。 ● 儘管給了白血球生長因子，但嗜中性球細胞降低 ≥ 3 級持續 >1 週：延遲治療直至 $ANC > 1,500/mm^3$，然後將劑量降一個階級，同時繼續給予白血球生長因子當成二級預防。 ● 嗜中性球細胞降低發燒或嗜中性粒低引起感染：延遲治療直至改善/和 $ANC > 1,500/mm^3$，然後將劑量減少一個階級，同時繼續 WBC 生長因子二級預防。
--	---

胃腸道毒性	
副作用	處理
胃腸道毒性：可能會出現噁心、嘔吐和腹瀉。腹瀉可能很嚴重，並可能導致脫水和電解質失衡也有死亡報告。建議使用止吐劑預防。可能需要使用止瀉藥和補液和電解質。還觀察到胃腸道出血和穿孔、小腸結腸炎、嗜粒細胞減少下的小腸結腸炎和腸阻塞（可致命）。發生胃腸道併發症風險的病人（例如，老年人、嗜中性球減少症或以前有接受過盆腔放療 會增加胃腸道不良反應的發生率如粘連、胃腸道潰瘍或出血、同時使用類固醇、非類固醇抗發炎藥的病人慎用、抗血小板或抗凝藥物）。	● 腹瀉 ≥ 3 級可能需要延遲治療和/或降一個階級劑量。 ● 如果出現腹痛和壓痛、發燒、持續性便秘和腹瀉（伴或不伴有嗜中性球減少）等症狀，應立即評估。可能需要中斷治療和/或停止治療。 ● 儘管使用適當的藥物、液體和電解質補充，但腹瀉依然持續 ≥ 3 級：治療直至改善或恢復，然後將劑量降一個階級。

過敏反應	
副作用	處理
過敏反應：包括全身皮疹、紅斑、低血壓和支氣管痙攣。對 cabazitaxel 或內容物 polysorbate 80 有嚴重過敏史的病人禁用。輸注時密切觀察，尤其是第一次和第二次輸注時；反應可能在幾分鐘內發生。發生嚴重的過敏反應，不要再用。	如果過敏嚴重，需要立即停藥；給予適當的支持藥物。輸注前用靜脈抗組胺、皮質類固醇和 H2 拮抗劑預先給藥。

肺毒性	
副作用	處理
肺毒性：已觀察到間質性肺炎/肺炎、間質性肺病和急性呼吸窘迫症候群；可能會致命的。患有潛在肺部疾病的病人發生這些事件的風險可能更高。在感染的情況下可能也會發生急性呼吸窘迫症候群。	如果出現新的或惡化的肺部症狀，中斷 cabazitaxel 治療，密切監測並及時調查和處理症狀。可能需要停藥（仔細評估恢復治療的潛在益處）。

腎功能衰竭
副作用
腎功能衰竭：臨床試驗報告了腎功能衰竭（包括罕見的死亡）。 通常與脫水、敗血症或尿路阻塞有關。嚴重腎功能不全（CrCl <30 mL/分鐘）和洗腎病人慎用。

膀胱炎	
副作用	處理
前有做過骨盆腔放射治療的病人可能會出現膀胱炎、放射性膀胱炎和血尿；已報告需住院治療。cabazitaxel 治療後期可能會發生因放射回憶引起的膀胱炎。監測先前接受盆腔放療的病人是否有膀胱炎的症狀。	在經歷嚴重出血性膀胱炎的病人中斷或停用 cabazitaxel；可能需要藥物和/或手術支持治療。

末梢神經病變	
副作用	處理
末梢神經病變（2 級）	延遲治療直至改善或消退，然後將劑量減少一個劑量水平。
末梢神經病變≥ 3 級	停止治療。

藥物交互作用

- Substrate of CYP2C8 (minor), CYP3A4 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential
- 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

- 白血球計數 CBC 和血小板（在第一個治療週期中每週一次，然後在每個治療週期之前和根據臨床需要）
- 肝/腎功能。
- 監測過敏反應（特別是在第一次和第二次輸注期間）。
- 監測胃腸道疾病的症狀（例如，噁心、嘔吐、腹瀉、胃腸道出血和穿孔、腸阻塞、結腸炎、腹痛）。
- 監測新的或惡化的肺部症狀；如果之前接受過骨盆腔放療，監測膀胱炎的症狀。
- 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）。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抗病毒藥物預防。

機轉

Cabazitaxel is a taxane derivative which is a microtubule inhibitor; it binds to tubulin promoting assembly into microtubules and inhibiting disassembly which stabilizes microtubules. This inhibits microtubule depolymerization and cell division, arresting the cell cycle and inhibiting tumor proliferation. Unlike other taxanes, cabazitaxel has a poor affinity for multidrug resistance (MDR) proteins, therefore conferring activity in resistant tumors.

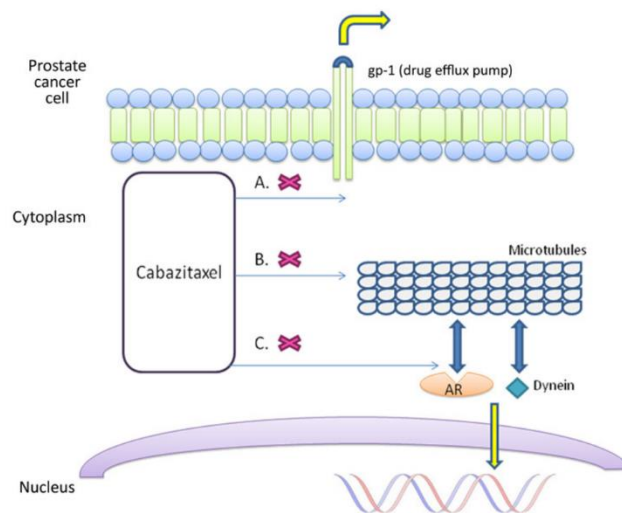


Figure 1. Cabazitaxel: mechanism of action.
A. Lower affinity for the drug efflux pump p-glycoprotein 1 (gp-1). B. Bind cellular microtubules to promote stabilization and prevent cellular mitosis and division. C. Bind cellular microtubules and the microtubule-associated motor protein dynein to inhibit androgen receptor nuclear translocation.

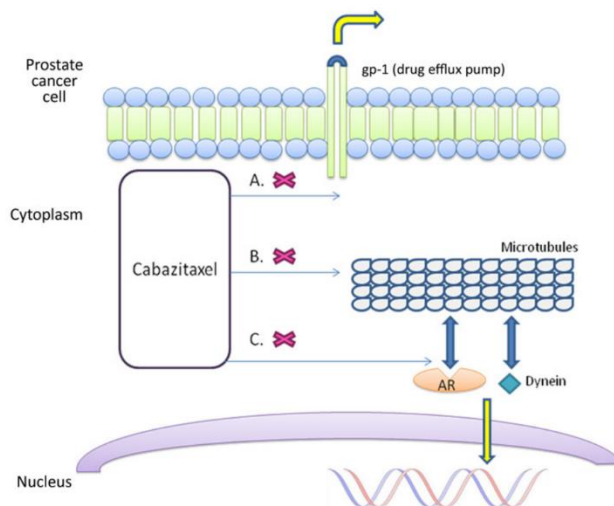


Figure 1. Cabazitaxel: mechanism of action.
A. Lower affinity for the drug efflux pump p-glycoprotein 1 (gp-1). B. Bind cellular microtubules to promote stabilization and prevent cellular mitosis and division. C. Bind cellular microtubules and the microtubule-associated motor protein dynein to inhibit androgen receptor nuclear translocation.

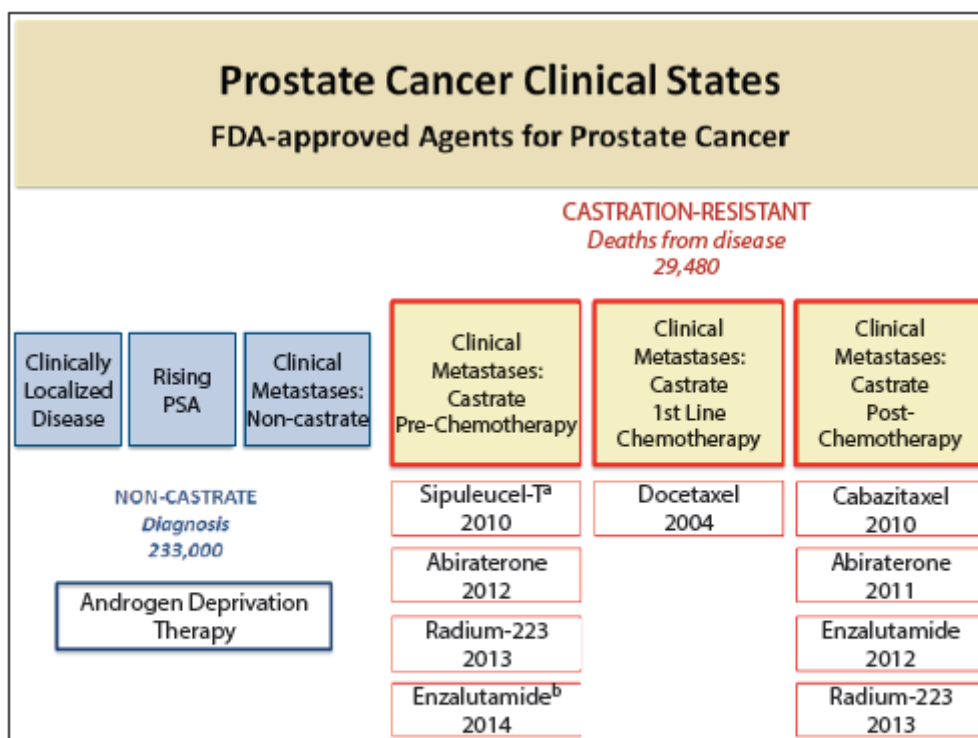


Figure: Prostate Cancer Clinical States—Shown are various disease state categorizations and uses of US Food and Drug Administration–approved agents for prostate cancer.

^aPatients previously treated with docetaxel were also included in the sipuleucel-T trial.

^bOverall survival benefit demonstrated in the pre-chemotherapy setting.

PSA = prostate-specific antigen.

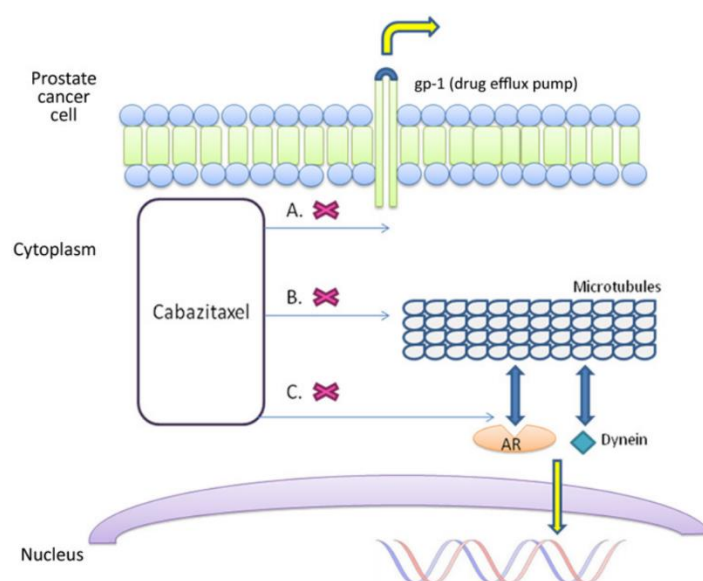


Figure 1. Cabazitaxel: mechanism of action.

A. Lower affinity for the drug efflux pump p-glycoprotein 1 (gp-1). B. Bind cellular microtubules to promote stabilization and prevent cellular mitosis and division. C. Bind cellular microtubules and the microtubule-associated motor protein dynein to inhibit androgen receptor nuclear translocation.

Table 1. Clinical efficacy of therapies approved for docetaxel-resistant prostate cancer.

Treatment	Overall survival (months)	Response rate (%)	Time to PSA progression (months)	Radiographic progression-free survival (months)	Palliative endpoints
Cabazitaxel + prednisone <i>versus</i> mitoxantrone + prednisone (TROPIC)	15.1 <i>versus</i> 12.7	14.4 <i>versus</i> 4.4	6.4 <i>versus</i> 3.1	8.8 <i>versus</i> 5.4	Similar pain response rate (9.2% <i>versus</i> 7.7%) Two-year follow-up study shows an improvement in daily pain performance index
Abiraterone + prednisone <i>versus</i> prednisone (COU-AA-301)	15.8 <i>versus</i> 11.2	14 <i>versus</i> 3	8.5 <i>versus</i> 6.6	5.6 <i>versus</i> 3.6	Improvement in pain score (44% <i>versus</i> 27%) Improvement in time to 25% having a skeletal event (9.9 <i>versus</i> 4.9 months)
Enzalutamide <i>versus</i> placebo (AFFIRM)	18.4 <i>versus</i> 13.6	29 <i>versus</i> 4	8.3 <i>versus</i> 3.0	8.3 <i>versus</i> 2.9	Improvement in FACT-P quality-of-life response (43% <i>versus</i> 18%, $p < 0.001$) Improvement in time to first skeletal-related event (16.7 <i>versus</i> 13.3 months)

Ther Adv Urol 2014, Vol. 6(3) 97–104 DOI: 10.1177/1756287214528557

藥師小叮嚀

1. 嗜中性白血球數量低於 1,500 cells/mm³ 時，不可接受 Cabazitaxel 治療。
2. 葡萄柚汁可能會增加 cabazitaxel 作用，用藥期間避免葡萄柚汁。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 化學治療期間，請特別注意維持高蛋白飲食。
5. 腹瀉時請參照「副作用症狀解釋與自我照護」中《腹瀉》的章節。
6. 若發現有一下的症狀出現，請立即與您的醫護人員聯繫
 - 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛
 - 過敏：蕁麻疹、臉禍首發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力
 - 胃腸道毒性（例如腹瀉、口腔炎、腸炎、嗜中性球減少結腸炎）、皮膚毒性、
7. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - 頭痛、噁心、疲倦
 - 嘴唇、口腔或喉嚨有紅腫或白斑
 - 周邊神經感覺異常，如麻、疼痛、無法做精細動作如扣釦子
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(男性 3 個月)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回診或入院接受治療
10. 臨床監測項目: CBC 計數、肝腎功能、過敏