

CABOMETYX

癌必定膜衣錠

Cabozantinib

20, 40, 60mg / 膠囊

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2016 年 FDA 允許上市)

- (Hepatocellular carcinoma, advanced:60mg)
- Formulations: Cabozantinib is available in tablets (Cabometyx) in Taiwan (2021/3/21查詢)

Cabometyx (phase III METEOR trial) British Journal of Cancer volume 119, pages663–669(2018)			
適應症	時機	用法	劑量
Advanced RCC : Cabozantinib (N=330) or everolimus (N=328) PFS (months): 7.4 vs. 3.8 (p <0.0001) OS (months): 21.4 vs. 16.5 (p=0.0003) 1. 前面用過 sunitinib subgroup (N = 267), median PFS for cabozantinib vs everolimus : 9.1 vs 3.7 months (HR 0.43), ORR 16% vs 3%, and median OS : 21.4 vs 16.5 months (HR 0.66). 2. 前面用過 pazopanib subgroup (N =	使用過 antiangiogenic therapy (sunitinib, pazotinib, antiPD-1)	單用	60 mg QD vs everolimus 10mg qd

171), median PFS: cabozantinib vs everolimus : 7.4 vs 5.1 months (HR 0.67), ORR : 19% vs 4%, and median OS : 22.0 versus 17.5 months (HR 0.66). 3. 前面用過 anti-PD-1/PD-L1 therapy (N = 32), median PFS was not reached for cabozantinib versus 4.1 months for everolimus (HR 0.22), ORR : 22% vs 0%, and median OS was not reached versus 16.3 months (HR 0.56).			
---	--	--	--

作用機轉

標靶藥物。Cabozantinib 是一種強效的多促侵襲性受體酪氨酸激酶 (RTK) 抑制劑，包括 AXL、FLT-3、KIT、MER、MET、RET、ROS1、TIE-2、TRKB、TYRO3 和 VEGFR-1，-2 和-3。誘導腫瘤細胞凋亡並抑制腫瘤生長，轉移和血管增生。因為其訊號阻斷多種受體酪氨酸激酶，臨床副作用也較多。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中至高度致吐 (有30%以上的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：
貧血(17-31%；3/4級：4-5%)、白血球減少(35%；3/4級：<1%)、淋巴球減少(25-53%；3/4級：7-16%)、嗜中性球減少(31-43%；3/4級：2-7%)、血小板減少(25-35%；3/4級：<1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面：高血壓(30-61%，包括高血壓危象)、低血壓 (7%)、靜脈栓塞 (6-7%)。
2. 皮膚方面副作用：肢端紅腫症(42-50%)、頭髮脫色(34%)、皮疹(19-23%)、乾皮症(11-19%)、掉髮(16%)、紅斑(11%)、皮膚過度角化(7%)。
3. 代謝及內分泌方面：乳酸脫氫酶升高(84%)、三酸甘油酯升高(53%)、低血鈣 (8-52%)、低白蛋白(36-51%)、低血磷(25-48%)、體重減輕(17-48%)、血糖

- 升高(37%)、低血鎂(19-31%)、低血鈉(10- 30%)、GGT升高(27%)、低血鉀(18- 23%)、甲狀腺功能低下(8-21%)、皮膚過度角化(7%)。
4. 胃腸方面：腹瀉(54-74%)、口腔黏膜破損(13-51%；3/4級：2-5%)、噁心(31-50%)、食慾減低(46-48%)、味覺障礙(12-34%)、嘔吐(24-32%)、腹痛(23-27%)、便秘(25-27%)、澱粉酶升高(16%)、吞嚥困難(13%)、消化不良(10-12%)、痔瘡(9%)。
 5. 肝臟方面：ALT升高(68-86%)、AST升高(73-86%)、鹼性磷酸酶升高(35-52%)、高膽紅素血症(25%)。停藥可恢復。
 6. 神經方面：嘴巴痛(36%)、發聲困難(19-20%)、頭暈(11-14%)、焦慮(9%)、感覺異常(7%)、感覺神經病變(7%)
 7. 肌肉骨骼方面：無力(19-22%)、關節痛(11-14%)、四肢疼痛(9-14%)、僵硬(8-13%)、肌肉骨骼性胸痛(9%)
 8. 腎臟：腎功能指數上升(58%)、蛋白尿(2-12%)。
 9. 呼吸系統：呼吸困難(12-19%)、咳嗽(18%)。
 10. 其它方面：疲倦(41-56%)、頭痛(11-18%)

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

➤ 腎功能不全劑量調整

- 估算的腎絲球過濾率(eGFR) ≥ 30 mL/minute/1.73 m²：不需要調整劑量
- 估算的腎絲球過濾率(eGFR) < 30 mL/minute/1.73 m²或血液透析：仿單無建議劑量(未被研究過)

➤ 肝功能不全劑量調整

- 輕度(Child-Pugh class A)：Cabometyx：不需要調整劑量
- 中度(Child-Pugh class B)：Cabometyx：
起始劑量降低至40 mg每日一次
- 重度(Child-Pugh class C)：不建議使用(未被研究過)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	症狀	處理
心臟 血管	高血壓：1/2級常見，曾有3/4級報告。	■ 治療前，須控制好病人血壓；治療後須持續監測及治療高血壓。 ■ 控制不良的高血壓： 暫停治療，待控制良好，調整劑量 Cabometyx (60 mg QD→40 mg QD→20 mg QD→維持劑量或停止治療) ■ 嚴重、無法控制或高血壓危象：停止cabozantinib治療
	血栓事件(可能致命)： 動脈栓塞(Arterial thrombotic events) 靜脈栓塞(Venous thrombotic events)，包括：肺栓塞。	急性心肌梗塞、嚴重動脈或靜脈栓塞(需要醫療介入)：停止cabozantinib治療
	傷口癒合併發症	在特定手術(elective surgery)(包括牙科手術)前，需停藥3週以上；在重大手術(major surgery)後，需停藥2週以上，並於傷口適當癒合後，方能繼續治療。傷口癒合併發症緩解後，再次使用cabozantinib的安全性尚未被建立。
皮膚	肢端紅腫症，曾有3級報告。	3級或無法耐受的2級：暫停治療，待恢復至1級，調整劑量： Cabometyx (60 mg QD→40 mg QD→20 mg QD→維持劑量或停止治療)

胃腸	腹瀉，曾有3/4級報告。	4級、無法控制的3級、無法耐受的2級腹瀉：暫停治療，待恢復至1級，調整劑量 Cabometyx (60 mg QD→40 mg QD→20 mg QD→維持劑量或停止治療)
	嘔吐 (中致吐性)	應給予預防性止吐藥(Hesketh 2017)
	可能致命的胃腸道穿孔、瘻管 (症狀包括膿瘍、敗血症)	胃腸道穿孔、4級瘻管：停止治療
血液	出血(可能致命)	■ 3/4級出血：停止治療 ■ 若病人有出血病史(如咳血、吐血、黑便)，不建議使用cabozantinib。
肌肉骨骼	下顎骨壞死 (症狀包括下顎骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨侵蝕、蛀牙或牙周感染、牙痛、牙齦潰瘍或侵蝕、牙齒手術後產生持續性下顎骨疼痛或口腔/下顎骨傷口延遲癒合)	■ 治療前及治療期間須進行口腔檢查、病人須維持良好口腔清潔習慣。 ■ 可以的話，在牙科手術前，停藥至少3週以上。 ■ 若發生下顎骨壞死，請暫時停藥至完全恢復。
腎臟	蛋白尿，曾有腎病症候群 (nephrotic syndrome)的報告。	需定期監測尿蛋白數值 若產生腎病症候群，須停止治療。
神經	可逆性後部腦白質變性 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)。症狀包括癲癇、頭痛、視覺障礙、混亂、意識改變等。	若產生可逆性後部腦白質變性，須停止治療。

藥物交互作用

- Substrate of CYP2C9 (minor), CYP3A4 (major); Note: Assignment of

Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential

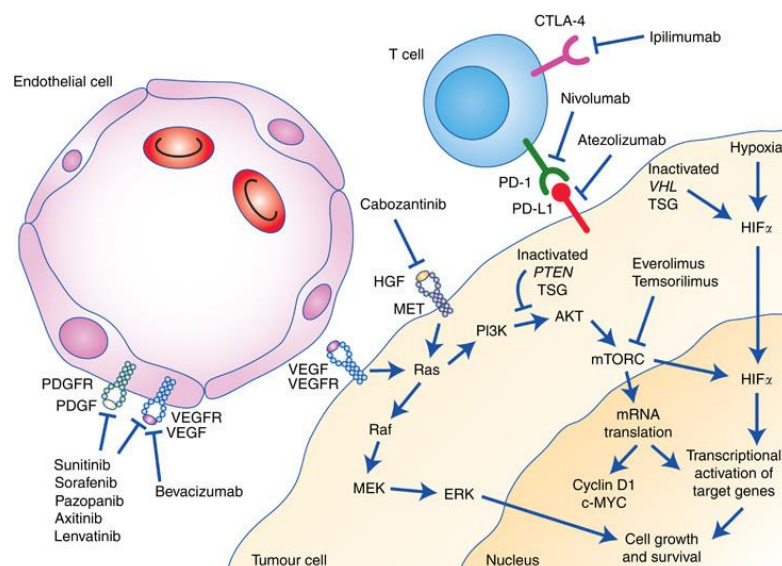
- 相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 腎功能、肝功能、CBC/DC (全血球計數及白血球分類)、血小板、電解質。
- 在治療前 (有生殖能力的女性) 檢查妊娠狀態。
- 血壓(治療期間定期監測)、腸胃道穿孔、瘻管、出血、肢端紅腫症、可逆性後部腦白質變性[reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)] (治療期間定期監測) (例如頭痛、意識障礙、癲癇、視力受損等)、蛋白尿 (治療期間定期監測)、下顎骨壞死(治療前及治療期間須進行口腔檢查)、傷口癒合併發症、腹瀉、口腔黏膜破損。
- 服藥遵從性。

機轉

Cabozantinib is a potent inhibitor of proinvasive receptor tyrosine kinases (RTKs), including AXL, FLT-3, KIT, MER, MET, RET, ROS1, TIE-2, TRKB, TYRO3, and VEGFR-1, -2, and -3; induces apoptosis of cancer cells and suppresses tumor growth, metastasis, and angiogenesis (Yakes 2011).



藥師小叮嚀

1. 請空腹服用 (飯前一小時或飯後兩小時)。
2. 此藥品有中至高度致吐性，請預先服用預防性止吐藥。
3. 服藥期間避免併用葡萄柚和葡萄柚汁。
4. 高血壓病史病人請進行血壓監測，每個人血壓變化程度不一，如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物、調整本藥劑量或停用。
5. 肢端紅腫症主要好發於手掌與腳掌的掌面皮膚，包括：疼痛、發紅、腫脹、起小水泡、脫皮，甚至合併發麻或刺痛感。當一開始有發紅現象時，請告知醫師。請不要壓、捏、或按摩。
6. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
7. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，女性病人於服藥期間至停藥 4 個月間應採有效避孕措施並避免哺乳。
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理或住院接受治療。
9. 臨床監測: 腎功能、肝功能、CBC/DC (全血球計數及白血球分類)、血小板、電解質。