

POMALYST®

鉑美特膠囊

Pomalidomide

4 mg/tab

專業人員版 | 洪維宏藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

- 治療新診斷之多發性骨髓瘤(與Dexamethasone併用)
- 難治或復發之多發性骨髓瘤(與Dexamethasone併用)。(2013年)
- 卡波西氏肉瘤(AIDS-Related and HIV-Negative Kaposi Sarcoma) (2020年)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Refractory of Relapsed Multiple Myeloma	Randomized control trial, phase 3 Pomalidomide/low-dose dexamethasone (Pd) vs high-dose dexamethasone(d) The lancet oncology 14.11 (2013): 1055-1066.	Pd(N=302) vs d(N=153) ORR 31% vs 10%, p<0.0001 mPFS(Months) 4 vs 1.9, p<0.0001 Common grade 3/4 AE:Neutropenia, infection	每日口服 Pomalidomide 4mg在第1到21天，一個週期為28天。持續治療直到有副作用或疾病惡化。
AIDS-Related and HIV-Negative Kaposi Sarcoma	Phase 1/2 study Pomalidomide 5 mg once per day for 21 days per 28-day cycle, with a de-escalated level of 3 mg if not tolerable Journal of Clinical Oncology 34.34 (2016): 4125.	N=22 Response rate: 73% Medium time to response: 4 weeks Common grade 3/4 AE: Neutropenia, edema, infection	每日口服 Pomalidomide 5mg在第1到21天，一個週期為28天。治療12個月。

* ORR: overall response rate; mPFS: medium progression free survival

作用機轉

Pomalidomide 為一種隸屬於免疫調節劑的藥品，在癌症的治療方面可能的機轉不只一種，包含：增加免疫細胞清除癌症的能力、抑制血管新生、抑制癌細胞生長及促進癌細胞死亡等。

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：中度抑制，貧血(38%; 3-4級: 23%)、嗜中性白血球低下(53%; 3-4級: 48%)、血小板低下(26%; 3-4級: 22%)

注意事項及常見副作用

1. 心血管：周邊水腫(25%)
2. 中樞神經系統：焦慮(13%)、意識混亂(12%)、頭暈(22%)、疲倦(58%)、頭痛(15%)
3. 周邊神經系統：末梢神經病變(21%)
4. 胃腸道消化系統：便秘(36%)、食慾減低(23%)、腹瀉(35%)、噁心(36%)、嘔吐(14%)
藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
5. 內分泌與代謝系統：高血鈣(21%)、高血糖(11%)、低血鉀(12%)、低血鈉(11%)、體重下降(15%)
6. 神經肌肉系統：關節疼痛(17%)、虛弱無力(58%)、背痛(35%)、抽筋(21%)、胸痛(23%)、骨頭痛(12%)
7. 腎臟系統：肌酸酐上升(19%)
8. 呼吸系統：咳嗽(17%)、呼吸困難(36%)、流鼻血(17%)、肺炎(28%)、上呼吸道感染(37%)

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。

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

- Multiple myeloma: 口服 4 mg，一天一次(與 Dexamethasone 併用)
- Kaposi sarcoma: 口服 5 mg，一天一次

➤ 腎功能不全者劑量調整(洗腎病人)

- Multiple myeloma: 起始劑量 3 mg QD
- Kaposi sarcoma: 起始劑量 4 mg QD

➤ 肝功能不全者劑量調整：不需要調整劑量(幾乎不被肝臟代謝)

- Multiple myeloma
- Child-Pugh A or B: 起始劑量 3 mg QD
- Child-Pugh C: 起始劑量 2 mg QD
- Kaposi sarcoma
- Child-Pugh A or B or C: 起始劑量 3 mg QD

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 骨髓毒性

嗜中性白血球低下、貧血及血小板低下為常見副作用。建議在開始治療的前八週每週做全血球監測(CBC)，後續則每月監測(Multiple myeloma)或每兩週監測、監測 12 週(Kaposi sarcoma)。

副作用	處理
Multiple Myeloma	
嗜中性白血球低下(ANC < 500/mm ³ or neutropenic fever)	■ 暫停Pomalidomide，每週監測CBC ■ ANC恢復> 500/mm³，重新開始時調降1mg ■ 若第二次發生，再調降1mg ■ 若無法耐受1mg QD則永久停用
血小板低下(< 25,000/mm ³)	■ 暫停Pomalidomide，每週監測CBC ■ 血小板恢復> 50,000/mm³，重新開始時調降1mg ■ 若第二次發生，再調降1mg ■ 若無法耐受1mg QD則永久停用
Kaposi Sarcoma	
嗜中性白血球低下(ANC 500 to < 1000/mm ³)	■ 若是給藥的第一天，暫停Pomalidomide直到ANC>1000/mm³，並以原劑量重新開始 ■ 若已經在治療期間，則繼續治療
嗜中性白血球低下(ANC < 500/mm ³)	■ 暫停Pomalidomide直到ANC>1000/mm³，並以原劑量重新開始
嗜中性白血球低下合併發燒(Neutropenic fever)	■ 暫停Pomalidomide直到ANC>1000/mm³，並以原劑量重新開始
血小板低下(25,000 to < 50,000/mm ³)	■ 若是給藥的第一天，暫停Pomalidomide直到血小板>50,000/mm³，並以原劑量重新開始 ■ 若已經在治療期間，則繼續治療
血小板低下(<25,000/mm ³)	■ 永久停用Pomalidomide

➤ 心血管系統：血栓事件

在接受Pomalidomide治療多發性骨髓瘤患者中，會顯著增加動脈血栓及靜脈血栓事件的風險。包含深層靜脈血栓（DVT）、肺栓塞（PE）、心肌梗塞及

中風。監測血栓的症狀（呼吸急促、胸痛或手臂或腿部腫脹），並指導病人在出現這些症狀時立即就醫。建議進行血栓預防；治療的選擇應基於對患者潛在危險因素的評估。美國臨床腫瘤學會建議接受lenalidomide and dexamethasone的病人進行血栓預防；建議低風險病人使用aspirin或，高風險病人使用低分子肝素 (LMWH)、DOACs或Warfarin。促紅細胞生成素刺激劑 (Erythropoietin-stimulating agents) 和雌激素(estrogens)可能導致血栓風險；需謹慎使用。有動脈血栓栓塞病史的病人可能面臨更大的風險；盡量優化可改變的因素，如高脂血症、高血壓和吸煙。抗凝劑預防應根據聯合治療方案的血栓風險進行個體化藥物選擇，使用最安全和最容易給藥的方法。

副作用	處理
靜脈血栓 (Venous Thromboembolism, VTE)	開始治療前，在有心血管疾病史或高風險產生靜脈血栓的病人須考慮使用預防性的抗凝血治療。不過，因為亞洲人的原先就屬於容易出血的族群，一般在台灣可能較不會使用預防性抗凝血治療。治療期間持續監測是否有產生靜脈血栓的症狀(呼吸喘、胸痛、上下肢腫脹)

➤ 周邊神經系統

副作用	處理
末梢神經病變	定期監測末梢神經病變的症狀 依情況考慮暫停、降低劑量、或永久停用Pomalidomide

➤ 中樞神經系統

副作用	處理
頭暈、鎮靜等	避免酒精或其他可能增加鎮靜的藥品

➤ 胃腸消化系統

副作用	處理
肝功能受損	考慮暫停Pomalidomide治療 考慮降低1mg，直到副作用降回1級或正常

➤ 皮膚系統

嚴重的皮膚反應，包括Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN) 以及嗜酸性球增多和全身症狀的藥物反應 (DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 都曾有報告，且可能是致命的。DRESS 可能表現為皮膚反應（如皮疹、剝脫性皮炎）、嗜酸性白血球增多、發燒/或淋巴結腫大伴全身併發症，包括肝炎、腎炎、肺炎、心肌炎和/或心包炎。

副作用	處理
紅疹、皮膚之過敏反應	■ 2、3級紅疹: 暫停Pomalidomide治療直到降回1級或正常 ■ 4級以上皮膚反應: 永久停用Pomalidomide

➤ 其他

副作用	處理
進行性多灶性白質腦病(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 是一種可致死的進行性脫髓鞘疾病，病變的位置在大腦的白質。它是由John Cunningham (JC) 病毒重新活化所引起的。常見症狀為認知改變。	加拿大之研究指出使用Pomalidomide可能增加JC 病毒感染及PML的風險，此藥物安全資訊已被納入在加拿大的仿單當中
腫瘤溶解症後群(Tumor lysis syndrome) 是由於腫瘤細胞快速的被破壞，使原本細胞內各種電解質、核酸、蛋白質和代謝物，突然大量且快速釋放到細胞外所導致的嚴重代謝性異常。主要與腫瘤的體積、腫瘤細胞溶解的程度及病人的種類有關	■ 在腫瘤體積較大者需注意，開始治療時監測症狀如噁心、嘔吐、抽筋等症狀 ■ 適時使用降尿酸藥物治療
其他3-4級副作用	待降到2級以下後調降1mg

➤ NCI CTCAE v5.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	< LLN to 1500 / μ L	1000-1500 / μ L	500-1000/ μ L	< 500 / μ L
Thrombocytopenia	< LLN to 75 k/ μ L	50-75 k/ μ L	25-50 k/ μ L	< 25 k/ μ L
Peripheral sensory neuropathy	無症狀；喪失深層肌腱反射	中度症狀；限制獨立生活功能活動 (eg., 家事, 出門)	嚴重症狀；限制自我照護能力 (eg., 吃飯)	危及性命；急需介入處置
Constipation	偶有症狀；偶爾需軟便劑	持續症狀，需常態使用軟便劑；限制獨立生活功能活動	阻塞而需人工挖除疏通/挖除；限制自我照護能力	危及性命；急需介入處置
VTE	表淺	靜脈血栓 (無併發症靜脈血栓);需醫療介入	靜脈血栓 (無併發症肺臟血栓，非心臟附壁血栓);需醫療介入	危及生命 (eg, 肺栓塞、心臟血管事件, 動脈供血不足);血液動力學或神經學不穩定; 需要緊急處理
Rash	丘疹和/或膿皰 <10% 身體表面積	丘疹和/或膿皰 10%-30% 身體表面積; 日常活動受限。	丘疹和/或膿皰 > 30% 體表面積; 日常生活活動受限; 雙重感染，需要口服抗生素。	丘疹和/或膿皰，有擴大雙重感染，需要針劑的抗生素; 危及生命，需緊急處理。
Skin and subcutaneous tissue disorders	無症狀或症狀輕微；僅需觀察	中度症狀；僅局部或淺程；影響獨立生活功能活動	嚴重或明顯需要藥物介入，但並未危及生命；導致住院或延長住院；限制日常自我照護能力	危及性命；急需介入處置

ALT elevation (alanine aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正 常, 1.5-3x基 礎值就不正常	v4: >3 to 5 x ULN	> 5 to 20 x ULN	>20 x ULN
AST elevation (Aspartate aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正 常, 1.5-3x基 礎值就不正常	>3 to 5 x ULN	> 5 to 20 x ULN	>20 x ULN

藥物交互作用

- 經由肝臟代謝，為CYP1A2(Major)及CYP3A4(Minor)的substrate
- 詳細藥物交互作用請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

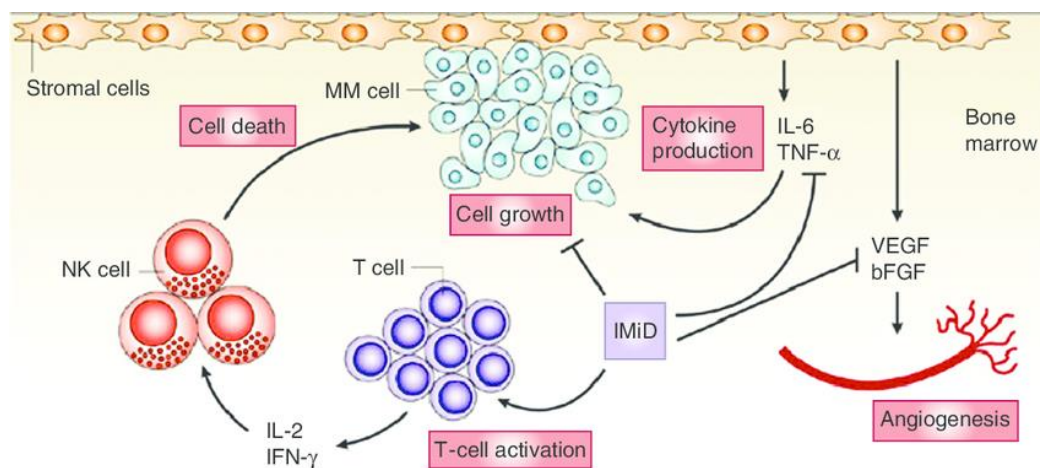
臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 全血球計數Complete Blood Count及白血球分類Differential Count (weekly for the first 8 weeks [multiple myeloma] or every 2 weeks for the first 12 weeks [Kaposi sarcoma], and then monthly or as clinically necessary thereafter)
- 甲狀腺功能(TSH, every 2-3 months)
- 腎功能(Creatinine clearance)
- 肝功能指數(AST、ALT、billirubin)
- 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。
- 開始治療前10-14天及24小時前進行懷孕檢測，開始治療後，第一個4週內每周進行懷孕檢測，之後若為經期固定者每4週進行懷孕檢測，若為經期不固定者每2週進行懷孕檢測。
- 固定監測末梢神經病變症狀

- 固定監測血栓產生之相關症狀(呼吸喘、胸痛、上下肢腫脹)

機轉

In multiple myeloma, immunomodulatory imide drugs (IMiD) is associated with an increase in natural killer cells and increased levels of interleukin-2 and interferon gamma. Other proposed mechanisms of action include suppression of angiogenesis, prevention of free-radical-mediated DNA damage, increased cell mediated cytotoxic effects, and altered expression of cellular adhesion molecules.



Chau, Cindy H., William Dahut, and William D. Figg. "Development of Thalidomide and Its IMiD Derivatives." *Angiogenesis* (2008): 387-394.

藥師小叮嚀

1. 通常一天一次，固定時間服用，若錯過服藥時間，想起來的時間在12小時以內可以補吃劑量，若超過12小時則直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 無法吞服膠囊或管灌之病人，可以將一顆膠囊放入35°C 60ml的溫水中，靜置3~5分鐘，等膠囊外殼開始釋出藥物後，開始搖晃容器5分鐘，使膠囊內藥物均勻分散在溶液中成懸浮液。因為膠囊外殼無法完全溶解，且藥物沉降快。
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. 如有發生呼吸急促、胸痛或手臂或腿部腫脹，在出現這些症狀時立即就醫。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥2周後才可進行哺乳。
6. Pomalidomide於懷孕的婦女使用為絕對禁忌症，可能造成致畸胎或胚胎死亡的風險。有懷孕可能的女性病人於服藥前4週就必須採取避孕措施並至少至停藥後4週，治療期間仍必須定期驗孕。由於Thalidomide在精液中也可能存在，男性病人也同樣必須採取避孕至少至停藥後4週，且不能夠捐贈精子。
7. 避免使用會與口服避孕藥產生藥物交互作用的藥物 (e.g., carbamazepine, HIV-protease inhibitors, rifabutin, rifampin)。
8. 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。
9. 臨床監測項目: 全血球計數、甲狀腺功能、腎功能、肝臟功能。定期做懷孕檢測以及監測末梢神經病變、靜脈血栓等症狀。