

常見適應症 (藥物於 2012 年 FDA 允許上市)

- 治療復發之成人多發性骨髓瘤(Relapsed Multiple myeloma, MM · 2012年)

US FDA 適應症	治療角色	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Multiple myeloma	Relapsed	Randomized control trial, phase 3 Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone(CRd) vs lenalidomide/dexamethasone(Rd) NEJM 372.2 (2015): 142-152.	CRd(N=396) vs Rd(N=396) ORR 87.1% vs 66.7%, p<0.001 CR+: 31.8% vs 9.3%, p<0.001 mPFS(Months): 26.3 vs 17.6, p=0.00001 Common grade 3/4 AE: Hypokalemia, dyspnea, hypertension, cardiac failure, ischemic heart disease	第1週期: carfilzomib 20 mg/m ² 靜脈注射10分鐘於第1.2天，調升劑量為27 mg/m ² 於第8.9.15.16天。 第2-12週期: carfilzomib 27 mg/m ² 靜脈注射10分鐘於第1.2 8.9.15.16天。 第13-18週期: carfilzomib 27 mg/m ² 靜脈注射10分鐘於第1.215.16天。 1週期為28天，共治療18週期。

* mPFS: medium progression free survival; ORR: overall response rate; CR+: Complete response or better; AE: Adverse events

作用機轉

標靶藥物。為一種蛋白酶體 (proteasome) 抑制劑。細胞中即將被分解的蛋白質被標記後，會藉由蛋白酶體加以清除。Carfilzomib 不可逆轉的抑制此蛋白酶體的作用，而阻斷細胞訊息傳遞路徑，因此達到抑制腫瘤細胞生長，誘使細胞凋亡。

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:中度抑制
 - 血小板減少(32-54% ; 3-4級:25-54%)，血小板低點約出現在第8-15天之間。
 - 白血球減少(14-33% ; 3-4級: 12-33%)
 - 貧血(42-49% ; 3-4級: 24-29%)。

注意事項及常見副作用

- 心血管方面副作用: 高血壓(15-42%)、周邊水腫(20-21%)、胸痛(3-21%)
- 胃腸方面副作用：腹瀉(25-27%)、噁心(35-54%)、嘔吐(17-33%)、食慾降低(15-21%)。
- 神經系統副作用：寒顫(12-38%)、無力疲倦(40-58%)、頭痛(24-33%)、失眠(13-29%)、頭暈(11-29%)。
- 骨骼肌肉方面副作用：背痛(19-21%)、抽筋(10-21%)。
- 腎臟方面副作用：血中肌酸酐上升(17-25%)
- 呼吸系統副作用：咳嗽(22-33%)、呼吸困難(34-58%)、上呼吸道感染(19-21%)。
- 其他副作用: 發燒(30-58%)。可用普拿疼降溫。

註：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。

註：藥物副作用的記錄，是將用藥這段時間所有發生副作用都算是此藥的副作用。本藥的使用時間長達多年以上，因此受收載的藥物不良反應，就顯得很多。是否真是此藥所引發的副作用，未必有因果關係。有一些則未知，有些則與本身疾病有關。

劑量調整

- 常用劑量：第一週期第一週前兩天 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，後續調升至 $27\text{mg}/\text{m}^2$
- 給藥注意事項：
 - 預先用藥：當作為單一療法給藥時，carfilzomib 輸注 10 分鐘則使用 dexamethasone 4 mg 口服或靜脈注射；carfilzomib 輸注 30 分鐘時，使用 dexamethasone 8 mg 口服或靜脈注射。與其他藥物聯合治療時，dexamethasone 量就依治療方案。在第 1 個週期的所有劑量前 30 分鐘至 4 小時期間，預先給藥。並根據在未來輸注反應的發生和嚴重程度來調整 Dexamethasone 劑量。
 - 給予充足的水分，建議在第 1 週期的第 1 劑前 48 小時飲水至少 $30\text{mL}/\text{kg}$ ，並且在第 1 週期每一劑前給予靜脈注射 250-500ml 輸液，特別在腫瘤溶解症後群高風險患者及腎臟功能不佳的患者身上。
- 腎功能不全劑量調整：
 - 開始治療前腎功能不全者：無須劑量調整，洗腎者也無須劑量調整。雖然資料較少，但根據 The International Myeloma Working Group 建議 $\text{CrCl} < 15\text{ml}/\text{min}$ 者也能夠施打。
 - 治療後發生腎功能惡化者：先暫停 Carfilzomib 並判斷是否為 Carfilzomib 造成，若是，則在腎功能恢復 25% 後可以降一階劑量重新開始 Carfilzomib (請參考下方劑量調整)
- 肝功能不全劑量調整
 - 輕/中度肝功能不全者 (total bilirubin 1 to 1.5 times ULN and any AST or total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN/ total bilirubin $>$ 1.5 to 3 times ULN and any AST): 調降 25% 劑量
 - 重度肝功能不全者 (bilirubin $>$ 3 times ULN): 仿單無建議劑量

- 治療後發生3/4級肝功能惡化者: 先暫停Carfilzomib，待症狀緩解後可以調降一階劑量重新開始Carfilzomib，並監測肝功能。(請參考下方劑量調整)

➤ 劑量調整方式

Regimen	Usual dose	First dose reduction	Second dose reduction	Third dose reduction
Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone; or carfilzomib monotherapy (twice weekly)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	Discontinue
Carfilzomib and dexamethasone; or carfilzomib, daratumumab, and dexamethasone; or carfilzomib monotherapy (twice weekly)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²
Carfilzomib and dexamethasone; or carfilzomib, daratumumab, and dexamethasone (once weekly)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²

警告/注意事項與不良反應有關的處理

毒性	症狀	處置		
骨髓	Neutropenic fever	暫停Carfilzomib，待絕對嗜中性白血球數恢復後重新開始原劑量。		
	絕對嗜中性白血球數 $\leq 500/\text{mm}^3$	第一次發生	暫停Carfilzomib，待絕對嗜中性白血球數 $> 500/\text{mm}^3$ 後重新開始原劑量。	
		第二次之後	暫停Carfilzomib，待絕對嗜中性白血球數 $> 500/\text{mm}^3$ 後重新開始，調降一階劑量。	
	血小板 $\leq 10,000/\text{mm}^3$ 或血小板低下合併有出血	第一次發生	暫停Carfilzomib，待血小板 $> 10,000/\text{mm}^3$ 後重新開始原劑量。	
		第二次之後	暫停Carfilzomib，待血小板 $> 10,000/\text{mm}^3$ 後重新開始，調降一階劑量。	
	心血管	心衰竭/ LVEF 降低/心肌缺血	<ul style="list-style-type: none"> ■ Carfilzomib有許多惡化及新產生心衰竭的報告，在相關心臟疾病史的病人務必監測心臟功能，若發生副作用，暫停Carfilzomib直到恢復或回到 baseline。 ■ 若經考量後適合重新開始，調降一階劑量。 	
高血壓		Carfilzomib使用時有風險惡化高血壓，甚至有少數高血壓危象的報告，在開始治療前必須控制好病人的高血壓，若治療期間血壓無法控制，先暫停Carfilzomib並進行評估，重新開始的條件需要衡量風險與利益。		
出血		Carfilzomib有可能增加出血風險，不管是否有血小板低下或是否有使用抗凝血藥品，若發生出血情形，根據臨床情況調低劑量或暫停Carfilzomib。		

	肺動脈高壓	暫停Carfilzomib並進行心血管相關檢查，直到症狀改善或恢復，重新開始的條件需要衡量風險與利益。
呼吸道	急性呼吸窘迫症候群ARDS	停用Carfilzomib
	3-4級呼吸困難	暫停Carfilzomib並進行監測，直到症狀改善或恢復，重新開始的條件需要衡量風險與利益。
肝臟	肝功能異常 急性肝衰竭	建議在肝功能不全或患有肝炎者密集監測肝功能相關指數(AST,ALT,bilirubin等)，如發生AST,ALT,bilirubin升高之情形，考慮先停藥。並按照上方建議做劑量調整。
腎臟	腎功能惡化 急性腎衰竭	使用Carfilzomib可能有惡化腎功能的風險，尤其在原先腎功能不全的病人，建議須密集監測腎功能。如發生腎功能惡化，考慮先停藥。並按照上方建議做劑量調整。
其他系統	1-2級	不須停藥。密切監測及症狀治療。
	3級以上	3級以上暫停Carfilzomib至副作用降至1級或緩解，重新開始時須調降一階劑量。

藥物交互作用

- Substrate of P-glycoprotein/ABCB1
- 詳細藥物交互作用請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

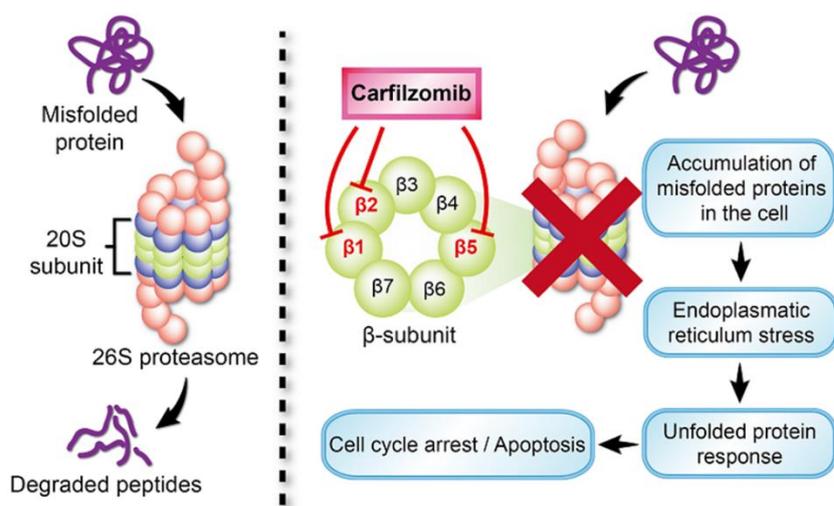
臨床監測項目

- 全血球計數Complete Blood Count及白血球分類Differential Count
- 血小板
- 血鉀、腎功能
- 血壓
- 肺功能檢查(若有出現呼吸道症狀者)
- 肝功能(肝功能不全者建議監測)

- 心臟功能檢查(若有心血管病史或有出現症狀者)
- 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。
- 注意神經學或神經病變之症狀。
- 注意腫瘤溶解症候群之症狀及檢驗值(elevated uric acid, potassium, phosphate, hypocalcemia, or acute renal failure)

機轉

Carfilzomib inhibits proteasomes, which are responsible for intracellular protein homeostasis. Specifically, it is a potent, selective, and irreversible inhibitor of chymotrypsin-like activity of the 20S proteasome, leading to cell cycle arrest and apoptosis.



藥師小叮嚀

1. 使用Carfilzomib常見血壓控制不穩定的副作用，請定期測量血壓，若有控制不良情形請盡速回診。
2. 若您發生呼吸困難、週邊水腫、或不正常的出血等症狀也請盡速回診
3. 若您有同時在服用其他藥物，請告知藥師及醫師，為您的用藥做評估。
4. 使用Carfilzomib前需檢測是否懷孕，且在治療期間需避孕，女性需避孕直到治療後六個月，男性需避孕直到治療後三個月。
5. 副作用等級3/4級表示該副作用需要入院接受治療。
6. 臨床監測項目含括全血球計數、血小板、血鉀、腎功能及血壓，若有肝功能不全者則會監測肝功能，若有肺功能或心臟功能症狀者則會進行相關檢查。