

Paclitaxel (Taxol) 汰癌勝注射液

6mg/mL 5mL (太平洋紫杉醇)

作用機轉：細胞毒性藥物。可中斷細胞有絲分裂，進而造成腫瘤細胞死亡。

一、致吐性：低度致吐(有 10-30%的病人會發生嘔吐)

二、骨髓抑制程度：依藥品的劑量與給藥速率有關。嗜中性白血球減少(78-100%；3/4 級 17%)、貧血(47-90%；3/4 級 2-16%)、血小板減少(4-20%；3/4 級 1-17%)、白血球低下合併發燒(2-5%)

三、藥物輸注過敏反應：(31-45%；3/4 級 2%)。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，如皮膚紅疹、呼吸困難、胸痛、心跳變快，或是疼痛、多汗、高血壓等。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。

四、注意事項及常見或嚴重副作用：

- **心臟血管方面副作用**：水腫(21%)、不正常的心電圖變化(14-23%)、低血壓(4-12%)、高血壓(1%)、心律不整、心肌梗塞、心衰竭、靜脈栓塞(<1%)。不正常的心電圖變化、血壓變化、心律不整通常只發生於藥物輸注當下，需要停藥。等身體恢復正常後，只要輸注藥物速度放慢，這些副作用大多會消失。
- **皮膚方面副作用**：掉髮(87%)、皮疹(12%)、指甲病變(2%)。停藥後，通常可恢復。史蒂文-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, <1%，厲害的口腔、皮膚黏膜潰瘍)及表皮壞死溶解(toxic epidermal necrolysis, <1%)。若發生嚴重皮膚黏膜潰瘍併有發燒時，請立刻通知醫護人員。
- **代謝及內分泌方面副作用**：三酸甘油脂升高。通常不一定需要治療。
- **胃腸方面副作用**：噁心、嘔吐(9-88%，；3/4 級 21-29%)。主要是併用其它化學治療藥物，引起的致吐強度。腹瀉(38%)、口腔黏膜破損(5-35%，；3/4 級 3%)。上述許多胃腸道症狀都有藥物可緩解。胃腸道穿孔(<1%)。

- 血液方面副作用：出血(14%)
- 免疫系統副作用：感染(6-38%)、過敏反應(2-45%，較嚴重者：2-4%)
- 肝臟方面副作用：肝功能指數升高(19-22%)，停藥後可恢復。
- 肌肉骨骼方面副作用：肌肉痛、關節痛(60%)。可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。
- 神經系統副作用：週邊神經病變(42-79%；3/4級7%，例如：感覺異常、麻痺。較嚴重者：7%)、無力(17%)、抽筋。停藥後逐漸緩解，維他命B6或許有一些幫助。
- 腎臟方面副作用：與其它藥物併用時可能造成腎功能指數升高(18-34%)。單獨使用則很少造成腎臟傷害。
- 呼吸方面副作用：呼吸困難(2%)，間質性肺炎、肺栓塞、肺纖維化(<1%)。
- 其它方面副作用：注射部位反應(13%，局部水腫、疼痛、紅斑、硬結、皮膚發炎、脫皮或皮膚變色。長時間輸注較會發生，在輸注開始時就出現，但也可能延遲到7至10天之後才出現。)



藥師小叮嚀：

1. 注意身體皮膚、指甲的變化。
2. 避免嚴重的骨髓抑制，需足夠的營養支持。
3. 頭髮會掉光。
4. 過敏反應：常發生於第 1-2 次的化療給藥的 10 分鐘內
5. 肌痛/關節疼痛，如對 ibuprofen 無效，可給低劑量的 dexamethasone or prednisone。gabapentin 亦可試。
6. 周邊感覺神經病變：麻木、刺痛、分佈在穿襪子和戴手套的地方、口的週邊麻木、感覺過度敏感。通常發生於給藥後的幾天。會隨著劑量的累積，發生率會增加。如有嚴重周邊神經病變。建議劑量減少 20%。感覺神經病變，停藥幾個月後，會改善或全癒。
7. 心臟血管：心跳過緩、低血壓加上心電圖的變化。發生在最初 3 小時輸注時間內。通常無症狀的，不需要治療。常見的心電圖變化為非特異性再極化、竇性心跳過緩、竇性心跳過速和早發性心律。
8. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
9. 用藥期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
10. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
11. 臨床監測: CBC 血球分類和血小板計數、肝腎功能。

註釋: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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準), 用於描述病人接受化療後, 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), 或致命 (4級)、死亡 (5級)。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。4級大多需要住院介入醫療處理。

藥師 Note

1. Indication: (只標記第一次 FDA 上市適應症)

- 許多各種固體腫瘤：肛門癌、膀胱癌、乳腺癌，子宮內膜癌，食道癌、胃癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、陰莖癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤/胸腺癌、甲狀腺癌、未分化癌甲狀腺癌、未知的原發性腺癌。
- 輸注時間 3 或 24 小時（取決於適應症的方案）；一些 off-label 使用 1 小時輸注。通過 0.22 微米 filter（非 PVC）進行輸液。當做為聯合化療方案的一部分給藥時，給藥順序可能會因方案而異
- Premedication with dexamethasone (20 mg orally or IV at 12 and 6 hours before the dose; reduce to 10 mg with advanced HIV disease), diphenhydramine (50 mg IV 30 to 60 minutes prior to the dose), and cimetidine 300 mg or famotidine 20 mg (IV 30 to 60 minutes prior to the dose)
- 具起泡特性的刺激性；避免外溢。在給藥前，請正確放置針頭或導管位置。
 - 外滲：如果發生滲出，請立即停止輸液並斷開連接（將插管/針頭留在原處）。輕輕吸出滲出的溶液（請勿沖洗管路）；取下針頭/套管；酌情開始解毒劑（hyaluronidase）；取下針頭/套管；抬高四肢。關於使用熱敷或冷敷無定論。臨床使用 hyaluronidase 可用於治療紫杉醇外滲。

2. Dose adjustments :

- a. 常用劑量：135mg or 175 mg/m² over 3 hours every 3 weeks for 4 cycles
- b. 腎功能調整：無須劑量調整

c. 肝功能調整：

劑量調整依先前劑量 135 mg/m² dose over 24 hours or the 175 mg/m² dose over 3 hours.

- 24-hour infusion:
 - ◇ Transaminases <2 times upper limit of normal (ULN) and bilirubin level ≤1.5 mg/dL: 135 mg/m²
 - ◇ Transaminases 2 to <10 times ULN and bilirubin level ≤1.5 mg/dL: 100 mg/m²
 - ◇ Transaminases <10 times ULN and bilirubin level 1.6 to 7.5 mg/dL: 50 mg/m²
 - ◇ Transaminases ≥10 times ULN or bilirubin level >7.5 mg/dL: Avoid use

- 3-hour infusion:
 - ◇ Transaminases <10 times ULN and bilirubin level ≤ 1.25 times ULN: 175 mg/m²
 - ◇ Transaminases <10 times ULN and bilirubin level 1.26 to 2 times ULN: 135 mg/m²
 - ◇ Transaminases <10 times ULN and bilirubin level 2.01 to 5 times ULN: 90 mg/m²
 - ◇ Transaminases ≥10 times ULN or bilirubin level >5 times ULN: Avoid use

d. Obesity: actual body weight (full weight) for calculation of body surface area- or weight-based dosing

3. 常見的副作用處理

➤ 骨髓抑制

表現	處理
Courses of paclitaxel should not be repeated until the neutrophil count is $\geq 1,500/\text{mm}^3$ and the platelet count is $\geq 100,000/\text{mm}^3$;	降 20%劑量，對有嚴重末梢神經病變或嚴重白血球低下 (neutrophil $<500/\text{mm}^3$ 超過 7 天)
Paclitaxel should not be given to patients with HIV if the baseline or subsequent neutrophil count is $<1,000/\text{mm}^3$.	預先給藥的 dexamethasone 可降至口服 10 mg；降 20%劑量，對有嚴重末梢神經病變或嚴重白血球低下 (neutrophil $<500/\text{mm}^3$ 超過 7 天)；臨床需要可以給白血球生長素 (G-CSF)

4. 藥物交互作用：

- 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。

5. 警告/注意事項與不良反應有關的處理：

- 骨髓抑制：若病人開始治療前的中性顆粒細胞計數 $<1,500 / \text{mm}^3$ 的實體腫瘤；與艾滋病相關的卡波西肉瘤病人治療前中性顆粒細胞計數 $<1,000 / \text{mm}^3$ ，都不能使用紫杉醇。為了監測骨髓抑制的發生，建議對所有接受紫杉醇的病人進行頻繁的周邊血球細胞計數，主要是因為中性顆粒細胞減少，可能導致很嚴重的感染。骨髓抑制（通常是中性顆粒細胞減少）與劑量多寡有正相關，是劑量限制性毒性。中性顆粒細胞最低點通常在給藥後 11 天。除非中性顆粒細胞 $> 1,500 / \text{mm}^3$ （對於實體瘤）和 $1,000 / \text{mm}^3$ （對於卡波濟氏肉瘤），否則不應進行後續週期治療。血小板應恢復到 $100,000 / \text{mm}^3$ 。對於嚴重的中性顆粒細胞減少症（ $<500 / \text{mm}^3$ ，持續 7 天或更長時間），未來劑量應減少 20%，並考慮使用支持性治療，包括注射生長因子。

- **心血管影響**：可能發生與輸注有關的低血壓，心跳過緩和/或高血壓；建議監測生命症狀，尤其是在輸注的第一個小時，注意是否有少見嚴重的心臟傳導異常報導。在這些病人後續輸注過程中進行連續的心臟監測。在美國心臟協會聲明，常規紫杉醇已被確定為可能導致直接的心肌毒性或加重潛在的心肌功能障礙（幅度：中度）的藥物（美國心臟病學會[2016版]）。
- **外滲**：紫杉醇是一種刺激性物質，具有類似起泡劑的特性。確保在輸注之前和期間，將針頭或導管放置正確位置；避免外滲。注射部位的反應通常是輕度的（皮膚變色，壓痛，紅斑或腫脹），長時間的輸注（例如 24 小時）更常見。注射部位的反應可能會延遲（7 至 10 天）。還報告了更嚴重的反應（靜脈炎，蜂窩組織炎，皮膚剝脫，壞死，纖維化和硬結）。儘管通過不同的位點給藥，仍可能發生事後皮膚反應。
- **超敏反應**：在臨床試驗中，接受紫杉醇治療的病人中有 2% 至 4% 發生過敏反應和嚴重的超敏反應，其特徵是呼吸困難和低血壓、血管性水腫和全身性蕁麻疹，需要治療。儘管有預防過敏用藥，病人仍可能發生致命反應。所有病人均應接受 corticosteroids, diphenhydramine, and histamine H2 antagonists 預先處理。對紫杉醇有嚴重超敏反應的患者不應再次使用該藥物。輕微的超敏反應（潮紅，皮膚反應，呼吸困難，低血壓或心動過速）不需要中斷治療。超敏反應可能來自 polyoxyl 35 castor oil (Cremophor® EL), 或 a non-IgE mediated reaction to the taxane moiety, 釋出 histamine 所致。潮紅 (28%)、紅疹(12%)、低血壓 (4%)、呼吸困難 (2%)、心跳過速 (2%)、and 低血壓 (1%)、冷顫、腹痛、背痛少見。在化療三週期後，嚴重過敏反應就很少見。事前使用的抗過敏藥物包括：A single IV dexamethasone dose, antihistamine, an H2-antagonist 可將過敏反應從 40% 降到 2-3%。一旦發生過敏反應，同一天可再次給藥，增加 premedication、放慢輸注速、小心監控。下次給 paclitaxel 前 6、12 小時，投予口服 dexamethasone, 加上 antihistamines(前 30 分鐘) and H2-antagonists (前 1 小時)。如果重新給藥後，依然發生過敏反應，亦可換藥成 docetaxel 或進行 a desensitization protocol (減敏方案)。

- **周圍神經病變**：可能通常發生周圍神經病變。先前接受過化療或有併存疾病（例如糖尿病）的病人可能處於較高的風險中；對於嚴重的末梢神經病變，可將劑量降低 20%。

6. 臨床監測項目：

- CBC 血球分類和血小板計數、肝腎功能。
監測過敏反應（經常在輸注的第一個小時內），心臟監測（傳導異常病人）；在輸注期間監視注射部位以防外滲。
- 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 感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

7. Mechanism:

Paclitaxel promotes microtubule assembly by enhancing the action of tubulin dimers, stabilizing existing microtubules, and inhibiting their disassembly, interfering with the late G2 mitotic phase, and inhibiting cell replication. In addition, the drug can distort mitotic spindles, resulting in the breakage of chromosomes. Paclitaxel may also suppress cell proliferation and modulate immune response.

