

NERLYNX 賀儷安錠

Neratinib

40 mg/tab

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)

- FDA 於 2017 年核准用於患有人類表皮生長因子受體 2 (HER2)過度表現/放大之早期乳癌成人病人，作為在含 trastuzumab 輔助性療法之後的強化輔助性治療。

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Extended adjuvant treatment of adult patients with early stage HER2-overexpressed/amplified breast cancer, to follow adjuvant trastuzumab based therapy	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, phase 3 Neratinib vs Placebo Lancet Oncol . 2016 Mar;17(3):367-377.	Neratinib (N=1420) vs Placebo (N=1420) Number of events/Total N : 4.7% vs 7.5% iDFS at 24 months : 94.2 vs 91.9 Stratified HR : 0.66, p=0.008 Common grade 3/4 AE: Diarrhoea (<41%)	口服 Neratinib 240mg QD 持續一年。

* iDFS : invasive disease-free survival, the time between the date of randomization to the first occurrence of invasive recurrence (local/regional, ipsilateral, or contralateral breast cancer), distant recurrence, or death from any cause, with 2 years and 28 days of follow-up.

作用機轉

Neratinib 可與表皮生長因子受體(EGFR)，人類表皮生長因子 2(HER2)與 HER4 形成不可逆連結的酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。Neratinib 減少 EGFR 與 HER2 的自體磷酸化、間接阻斷下游 MAPK 與 AKT 訊息傳遞路徑，並於表現 EGFR 和/或 HER2 的腫瘤細胞株具抗腫瘤活性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於30%的病人會發生嘔吐）。
- 骨髓抑制程度：嗜中性球減少症發燒（<1%）。

注意事項及常見副作用

1. 心血管：罕見（<1%）。
2. 神經系統：疲勞（27%，嚴重疲勞：<1%）。
3. 胃腸道消化系統：腹痛（36%，嚴重腹痛<1%）、食慾下降（12%）、腹瀉（95%，嚴重腹瀉2%）、噁心（43%，嚴重噁心：<1%）、口腔炎（14%，第3級<1%）、嘔吐（26%，嚴重嘔吐：<1%）、腹脹（5%）、消化不良（10%）、口乾（3%）。止瀉預防治療顯示可降低腹瀉的發生率與嚴重程度。
4. 肝臟系統：血清天門冬氨酸轉氨酶(AST)升高（5至7%，嚴重增加：<1%）、丙氨酸轉氨酶（ALT）升高（9至10%，嚴重增加：<1%）
5. 內分泌與代謝系統：脫水（4%，嚴重脫水：<1%）、體重減輕（5%）
6. 肝臟系統：肝毒性（頻率未定義）。
7. 神經肌肉與骨骼系統：肌肉痙攣（11%）。
8. 呼吸道系統：鼻出血（5%）。
9. 腎臟系統：腎衰竭（<1%）。
10. 生殖泌尿系統：泌尿道感染（5%）。
11. 呼吸系統：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。

12. 皮膚系統: 皮疹 (18%)、指甲疾患(包括指甲疾患、甲溝炎、甲狀腺腫、指甲變色、指甲毒性、指甲生長異常與指甲營養不良) (8%)、皮膚龜裂 (2%)、皮膚乾燥 (6%)、蜂窩性組織炎 (<1%)、丹毒 (<1%)。

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

- 肌酸酐清除率(CrCl) 15 to <89 mL/minute：不需要調整劑量
- 肌酸酐清除率(CrCl) <15 mL/minute、末期腎臟病：仿單無建議劑量，請小心使用(use with caution)。重度腎功能不全或需腎臟透析的病人並不建議使用 Neratinib。腎功能不全的病人若發生腹瀉，則有較高的風險發生脫水之併發症，因此這些病人應被密切監測。

➤ 肝功能不全劑量調整

- 輕度(Child-Pugh class A)：不需要調整劑量。
- 中度(Child-Pugh class B)：不需要調整劑量。
- 重度(Child-Pugh class C)：降低 Neratinib 的起始劑量至 80 mg。

➤ 依據藥物副作用劑量調整：

劑量等級	Neratinib 劑量
建議起始劑量	每日 240 mg
第一次調降劑量	每日 200 mg
第二次調降劑量	每日 160 mg
第三次調降劑量	每日 120 mg

➤ 併用降胃酸藥物

副作用	處理
腹瀉	■ 指示病人自第一劑 Neratinib 治療開始，應同時使用 loperamide 作為止瀉預防治療，並於最初 2 個治療週期(56 天)期間持續使用止瀉預防治療。 ■ 視臨床需要，除使用 loperamide 以外，可考慮增加其他止瀉藥物。 ■ 監測病人是否發生腹瀉。視臨床需要，進行糞便培養以排除第 3 或 4 級腹瀉或具有併發特徵(脫水、發燒、嗜中性白血球減少症)之任何等級腹瀉病人併有感染的可能。
■ 第 1 級腹瀉[相較基準期每天增加 < 4 次排便] ■ 第 2 級腹瀉[相較基準期每天增加 4 至 6 次排便]，持續 < 5 天 ■ 第 3 級腹瀉[相較基準期每天增加 ≥ 7 次排便；出現需住院治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續 ≤ 2 天	■ 調整止瀉治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。
■ 具有併發特徵的任何等級 ■ 第 2 級腹瀉持續 5 天以上 ■ 第 3 級腹瀉持續 2 天以上	■ 中斷 Neratinib 治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 若腹瀉於 1 週以內緩解至第 0 至 1 級，則以相同劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 若腹瀉持續超過 1 週才緩解至第 0 至 1 級，則降低劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 一旦緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4mg。

■ 第 4 級腹瀉[危及生命的後果；出現緊急介入治療的指徵]	■ 永久停止 Neratinib 治療
■ 在每天 120 mg 的 Neratinib 劑量時，腹瀉復發至第 2 級以上	■ 永久停止 Neratinib 治療

- Neratinib 與質子泵抑制劑、H2 受體拮抗劑或制酸劑併用可能降低 neratinib 的血漿濃度。降低 neratinib 的曲線下面積(AUC)可能使 Neratinib 活性下降。Lansoprazole (質子泵抑制劑[PPI])導致 neratinib 的 Cmax 下降 71%而曲線下面積(AUC)下降 65%。
- 質子泵抑制劑(PPI)：避免與 Neratinib 併用。
- H2 受體拮抗劑：於下一劑 H2 受體拮抗劑至少 2 小時前或 H2 受體拮抗劑用藥 10 小時後服用 Neratinib。
- 制酸劑：制酸劑用藥後與 Neratinib 給藥間隔 3 小時。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 腹瀉:
 - 止瀉預防治療顯示可降低腹瀉的發生率與嚴重程度。
 - 在臨床試驗中未使用止瀉預防治療下有 95%發生腹瀉。40%病人發生第 3 級腹瀉，0.1%的病人發生第 4 級腹瀉。93%病人於治療第一個月發生腹瀉，首次發生≥第 3 級腹瀉的時間中位數為 8 天，而≥第 3 級腹瀉的累積期間中位數為 5 天。

副作用	處理
■ 腹瀉	■ 指示病人自第一劑 Neratinib 治療開始，應同時使用 loperamide 作為止瀉預防治療，並於最初 2 個治療週期(56 天)期間持續使用止瀉預防治療。 ■ 視臨床需要，除使用 loperamide 以外，可考慮增加其他止瀉藥物。 ■ 監測病人是否發生腹瀉。視臨床需要，進行糞便培養以排除第 3 或 4 級腹瀉或具有併發特徵(脫水、發燒、嗜中性白血球減少症)之任何等級腹瀉病人併有感染的可能。
■ 第 1 級腹瀉[相較基準期每天增加 < 4 次排便] ■ 第 2 級腹瀉[相較基準期每天增加 4 至 6 次排便]，持續 < 5 天 ■ 第 3 級腹瀉[相較基準期每天增加 ≥ 7 次排便；出現需住院治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續 ≤ 2 天	■ 調整止瀉治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。
■ 具有併發特徵的任何等級 ■ 第 2 級腹瀉持續 5 天以上 ■ 第 3 級腹瀉持續 2 天以上	■ 中斷 Neratinib 治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 若腹瀉於 1 週以內緩解至第 0 至 1 級，則以相同劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 若腹瀉持續超過 1 週才緩解至第 0 至 1 級，則降低劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。

■ 第 4 級腹瀉[危及生命的後果；出現緊急介入治療的指徵]	■ 永久停止 Neratinib 治療
■ 在每天 120 mg 的 Neratinib 劑量時，腹瀉復發至第 2 級以上	■ 永久停止 Neratinib 治療

*依常見不良事件評價標準(CTCAE)第 4.0 版

儘管已接受最適當醫學療法的治療，併發特徵包括脫水、發燒、低血壓、腎衰竭或者第 3 或 4 級嗜中性白血球減少症。

➤ 肝毒性:

- 9.7%的病人發生丙胺酸轉胺酶(ALT)升高 ≥ 2 倍 ULN、5.1%的病人發生天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高 ≥ 2 倍 ULN。有 1.7%的病人發生 AST 或 ALT 升高 > 5 倍 ULN ($\geq$ 第 3 級)。肝毒性或肝臟轉胺酶升高導致 1.7%的 Neratinib 治療病人停用藥物。
- 對於肝功能不全的病人可能須更密切的監測，並謹慎用藥。

副作用	處理
肝毒性	■ 病人的總膽紅素、AST、ALT 與鹼性磷酸酶(ALP)應於開始 Neratinib 治療前以及治療最初 3 個月中至少每個月監測，之後則以每 3 個月一次的頻率監測，並視臨床表徵額外進行監測。 ■ 對於發生第 3 級腹瀉需要靜脈(IV)輸注治療或肝毒性之任何徵兆或症狀(如疲倦惡化、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發燒、皮疹或嗜酸性白血球增多症)的病人，亦應進行這些檢測。 ■ 肝毒性評估時也應收集分離膽紅素與凝血酶原時間。
■ 第 3 級 ALT (> 5 至 20 倍正常值上限 [ULN]) - 或 ■ 第 3 級膽紅素(> 3 至 10 倍 ULN)	■ 暫停 Neratinib 治療直到恢復至$\leq$第 1 級 ■ 評估其他因素 ■ 若 3 週內恢復至$\leq$第 1 級，則以下一個較低劑量恢復 Neratinib 治療。若

	降低一級劑量仍再次發生第 3 級 ALT 或膽紅素升高，須永久停止 Neratinib 治療。
■ 第 4 級 ALT (> 20 倍 ULN) - 或 ■ 第 4 級膽紅素(> 10 倍 ULN)	■ 永久停止 Neratinib 治療 ■ 評估其他因素

- 胚胎-胎兒毒性：根據動物試驗的發現及其作用機轉，Neratinib 投予懷孕女性時可能對胎兒造成傷害。在動物生殖試驗中，在器官發生期間 (organogenesis) 對懷孕兔子投予 Neratinib，在動物母體曝藥量(以曲線下面積 AUC 評估)約為接受建議劑量之病人曝藥量(曲線下面積 AUC 評估)的 0.2 倍劑量下，觀察到 Neratinib 導致兔子發生流產、胚胎-胎兒死亡與胎兒異常。
- 其他一般毒性：依常見不良事件評價標準(CTCAE)第 4.0 版

毒性嚴重程度	處置
第 3 級	➤ 暫停 Neratinib 治療直到停止治療後 3 週內恢復至≤第 1 級或基準值。 ➤ 接著以下一個較低的劑量恢復 Neratinib 治療。
第 4 級	➤ 永久停止 Neratinib 治療。

- NCI CTCAE v5.0：

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腹瀉	比自己每日基本次數增加 > 4 次排便/天。大腸造口量比基本量稍微增加	比自己每日基本次數增加 4-6 次排便/天。大腸造口量比基本量中度增加；工具操作能力受限	比自己每日基本次數增加 > = 7 次排便/天；需住院；大腸造口量比基本量嚴重增加；自我照護能力受到限制	危及生命；需要緊急處理	死亡
轉胺酶增加 ALT 或 AST	如基礎值正常： >ULN - 3.0 x ULN	如基礎值正常： >3.0 - 5.0 x ULN	如基礎值正常： >5.0 - 20.0 x ULN	如基礎值正常： >20.0 x ULN	-

	如基礎值異常： 1.5 - 3.0 x 基礎 值	如基礎值異常： >3.0 - 5.0 x 基 礎值	如基礎值異常： >5.0 - 20.0 x 基礎 值	如基礎值異 常： >20.0 x 基礎值	
嘔吐	24 小時內，嘔 吐 1-2 次 (不需 處理)	24 小時內，嘔 吐 3 至 5 次 (需 點滴醫療介入)	24 小時內，嘔吐 > = 6 次，需靜脈輸 液、鼻胃管、 TPN、住院	危及生命	死亡
腹痛	輕度疼痛	中度疼痛；受限 於器具性日常生 活活動能力	嚴重疼痛；自我照 護能力受到限制	-	-
腹脹	無症狀；臨床或 診斷觀察	中度症狀；受限 於器具性日常生 活活動能力	嚴重症狀；自我照 護能力受到限制	-	-
口腔炎	無症狀或輕微症 狀；不須處置	中度疼痛或潰 瘍，不干擾進 食；需要修改飲 食	嚴重疼痛；干擾進 食	危及生命；需 要緊急處理	死亡
疲勞	休息後疲勞緩解	休息後疲勞未緩 解；受限於器具 性日常生活活動 能力	休息後疲勞未緩 解；自我照護能力 受到限制	-	-
蕁麻疹 Urticaria	<10% BSA；僅 須局部外用藥	10-30% BSA； 需口服用藥	> 30% BSA；需 IV 藥物處置	-	-
肌肉痙攣	輕度疼痛	中度疼痛；受限 於器具性日常生 活活動能力	嚴重疼痛；自我照 護能力受到限制	-	-
脫水	需要增加口服液 體；乾燥黏膜； 皮膚飽滿減少	需要靜脈輸注	需要住院	危及生命；需 要緊急處理	死亡

ULN : upper limit of normal

藥物交互作用

➤ Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on

clinically relevant drug interaction potential; Inhibits P-glycoprotein/ABCB1

- 降胃酸藥物：避免併用質子泵抑制劑 (PPI)。當病人需要降胃酸藥物時，使用 H2 受體拮抗劑或制酸劑。Neratinib 與制酸劑的用藥間隔為至少 3 小時。Neratinib 與 H2 受體拮抗劑的用藥間隔為至少 2 小時前或 10 小時後。
 - 強效或中效 CYP3A4 抑制劑：避免併用。
 - 強效或中效 CYP3A4 誘導劑：避免併用。
 - P 糖蛋白(P-gp)受質：與 Neratinib 併用時，監測屬於 P-gp 受質之窄療效藥物的不良反應。
- 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

- 肝功能 (ALT, AST, total bilirubin 於治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時) ；臨床需要時可監測膽紅素與 prothrombin time 。
- 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。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監控脫水/腹瀉病徵與症狀。
- 監控肝毒性病徵與症狀：疲倦、噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、發燒、皮疹、發癢、皮膚或眼睛的眼白變黃。
- 監控過敏症狀。
- 監控醫囑遵從性。

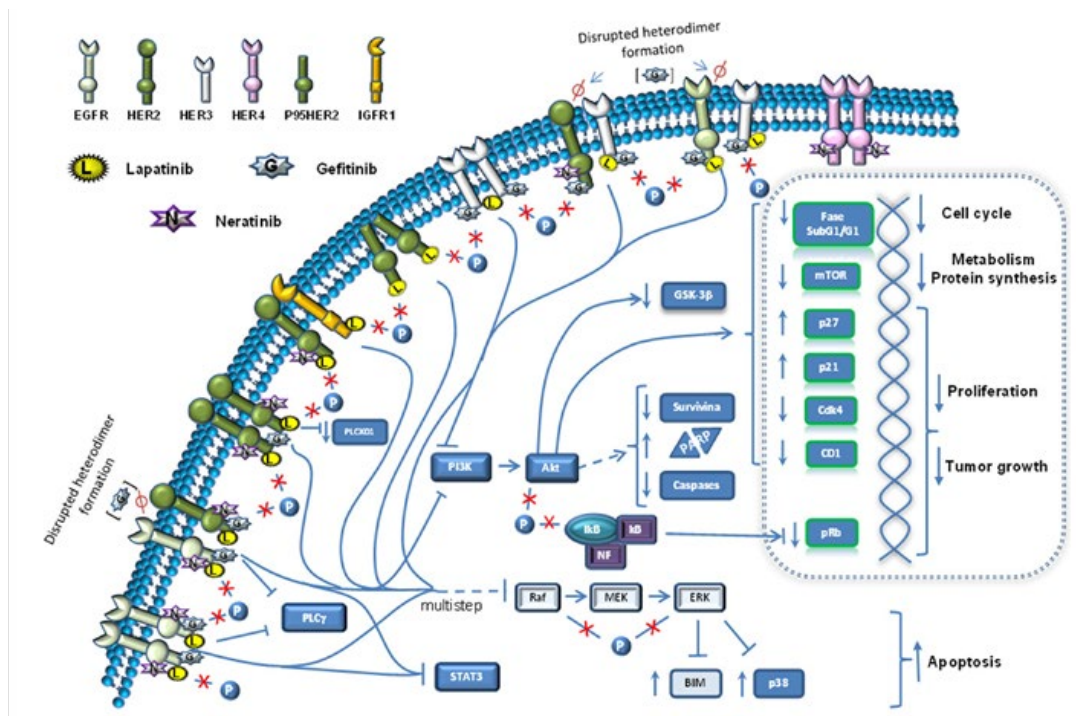
機轉

Neratinib 是另一種口服但不可逆的 TKI，由於其能與數種 EGFR 家族成員 (EGFR、HER2 和 HER4) 的催化域結合並阻斷其下游訊號傳導路徑，故為廣泛

抑制劑。對於曾接受或未接受 Trastuzumab 治療的 HER2 陽性轉移性乳癌患者，其療效已獲證實。Neratinib 對 HER2 下游磷酸化的強效抑制作用，對已產生 Trastuzumab 抗性的患者仍具療效。

Neratinib 在抑制細胞增殖方面的活性，在 HER-2 高表現的細胞株 (BT474、SK-Br-3) 中最为顯著。然而，即使在 HER-2 過度表現的細胞株中，對 Neratinib 的敏感性也會有所不同；據推測，這與其他 HER 受體及其配體的存在有關。重要的是，HER-2 受體的下游路徑，即絲裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 與 phosphatidylinositol-3 激酶 / Akt，同樣會被 Neratinib 抑制。此外，在 BT474 細胞株中，Neratinib 透過抑制週期素 D1 及誘導 p27，導致細胞週期調節紊亂並引發細胞周期停滯。

Ref. Lancet Oncol . 2016 Mar;17(3):367-377. / Cancer Res . 2004 Jun 1;64(11):3958-65. / Am J Cancer Res. 2015; 5(9): 2531–2561.



藥師小叮嚀

1. 一天一次，隨餐固定時間口服 240mg (六錠)，持續治療一年。此藥品應完整吞服(不應咀嚼、咬碎或切碎後吞服)。
2. 若錯過服藥時間，直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
3. 柚子或葡萄柚可能增加血清中藥品濃度，避免攝取以上食物，並適當補充水分。
4. 降胃酸藥物：避免併用質子泵抑制劑 (PPI)。當需要降胃酸藥物時，使用 H2 受體拮抗劑或制酸劑。Neratinib 與制酸劑的用藥間隔為至少 3 小時。Neratinib 與 H2 受體拮抗劑的用藥間隔為至少 2 小時前或 10 小時後。
5. Neratinib 與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
6. 儲存 Neratinib 於室溫 30°C 以下。請將 Neratinib 及所有藥物放在兒童無法拿到的地方。
7. 若您發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫：
 - (1) 腹瀉：重度腹瀉 (1 天中排便多於 2 次或發生持續不停的腹瀉) 或腹瀉伴隨虛弱、頭暈或發燒。
 - (2) 肝毒性的徵兆或症狀：疲倦、噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、發燒、皮疹、發癢、皮膚或眼睛的眼白變黃。
 - (3) 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。
8. 請按照醫師指示隨第一劑 Neratinib 服用止瀉藥如 loperamide 進行止瀉預防治療並於最初 2 個治療週期(56 天)期間持續給予，並。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
9. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 個月後才可進行哺乳。
10. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 (男性 3 個月；女性 1 個月) 應採有效避孕措施。
11. 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。
12. 臨床監測項目:肝功能 (治療前、前三個月每月一次、或依臨床需要時)、腹瀉情形。