

ITOYEBI®

癌妥飛錠

Inavolisib

3 mg/tab, 9 mg/tab

專業人員版 | 陳詠靖藥師撰

方麗華藥師審核

常見適應症 (於 2024 年 10 月 10 日 FDA 允許上市)

- 適用於治療患有 PIK3CA 突變、荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，對內分泌治療具抗藥性(endocrine resistance)，於輔助治療期間或輔助治療後疾病復發的局部晚期或轉移性乳癌成人病人。
- 劑量：與 palbociclib 和 fulvestrant 併用，每日一次，口服 9 mg。
- 療程：每 28 天為一個週期，持續治療直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Patients With PIK3CA-Mutant, HR (+), HER2 (-), Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer <i>N Engl J Med</i> <u>2024;391:158</u> <u>4-1596</u>	Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study INAVO120 (NCT04191499) ■ Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (n = 161) ■ Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (n = 164)	<u>ORR</u> : Inavolisib : 58.4% Placebo : 25.0% <u>PFS</u> : Inavolisib : 15.0 months Placebo : 7.3 months	<u>Inavolisib</u> : 9 mg (oral), once daily until disease progression or unacceptable toxicity. <u>Palbociclib</u> : 125 mg (oral), once daily on days 1 to 21 (28-day cycle) . <u>Fulvestrant</u> : 500 mg (IM), on days 1 and 15 of cycle 1 (28-day cycle), and every 28 days thereafter.

作用機轉

Inavolisib 是一種小分子磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑，對於 PI3K- α 具有高度選擇性及高效抑制作用。Inavolisib 具有雙重作用機制，透過結合於 PI3K 的 p110 α 催化亞基之 ATP 結合位點，阻斷 PIP2 被磷酸化為 PIP3，此作用關閉驅動 PIK3CA 突變癌症細胞生長的 PI3K/AKT/mTOR 訊號通路。另外，Inavolisib 會誘導突變型 p110 α 蛋白的專一性降解，這種對致病蛋白的清除有助於防止訊號通路重新活化，並相較於單純抑制而能帶來更深且更持久的反應。在 PIK3CA 突變乳癌異種移植模型中，顯示 inavolisib 會減緩腫瘤生長，此效果在併用 CDK4/6 抑制劑(palbociclib)和荷爾蒙治療時更加顯著。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低至中度風險 (<30%)
- 抑制血球生長程度：
 - 血小板減少 (87.5% ; 3/4 級 : 7.5%) 。
 - 嗜中性白血球減少 (95.1% ; 3/4 級 : 82%) 。
 - 淋巴球(絕對)減少 (72.1% ; 3/4 級 : 9%)
 - 血紅素減少 (87.5% ; 3/4 級 : 7.5%) 。

注意事項及常見副作用

- 常見副作用：
 - 中樞神經系統：疲勞 (37.7% ; 3/4 級 : 1.9%)、頭痛 (21%) 。
 - 胃腸道消化系統：口腔炎 (51.2% ; 3/4 級 : 5.6%)、腹瀉 (48.1% ; 3/4 級 : 3.7%)、噁心 (27.8% ; 3/4 級 : 0.6%)、嘔吐 (14.8% ; 3/4 級 : 0.6%)、消化不良 (8%)
 - 內分泌與代謝系統：高血糖 (59.9% ; 3/4 級 : 5.6%)、食慾降低 (23.5%)、血鉀降低 (16% ; 3/4 級 : 2.5%)、血鈣降低 (8.6% ; 3/4 級 : 1.2%)、體重降低 (17.3% ; 3/4 級 : 3.7%)、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高 (34.4% ; 3/4 級 : 3.1%)、血中胰島素升高 (6.2)、酮症酸中毒 (<1%)
 - 眼睛異常：眼睛乾 (8.6%)
 - 腎臟系統：肌酐酸升高 (37.5% ; 3/4 級 : 1.9%)

- 皮膚系統：皮疹 (25.3%)、禿髮 (18.5%)、皮膚乾燥 (13%)
- 感染和寄生蟲感染：泌尿道感染 (13%；3/4 級：1.2%)

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所有可能副作用。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

➤ 腎功能不全調整：

- 輕度 (eGFR 60-89 mL/min)：無需調整。
- 中度 (eGFR 30-59 mL/min)：將起始劑量降至每日一次 6 mg。
- 重度 (eGFR <30 mL/min)：安全性與療效尚未確立 (使用時請謹慎)。

➤ 肝功能不全調整：

- 輕度 (總膽紅素 >1 至 1.5 倍上限值或 AST > 上限值)：無需調整劑量。
- 中度或嚴重：安全性與療效尚未確立 (使用時請謹慎)。

➤ 針對副作用的劑量調整：

- 首次減量：每日一次 6 mg。
- 第二次劑量減少：每日一次 3 mg。
- 若無法耐受 3 mg：停藥。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

不良反應	處理
高血糖	■ 空腹血糖 >160 至 250 mg/dL：中斷 inavolisib 治療用藥直到空腹血糖降至 ≤ 160 mg/dL 為止。開始使用或加強降血糖藥物治療如果在適當降血糖治療下，空腹血糖持續 7 天 >200 至 250 mg/dL，建議諮詢有治

	療高血糖症經驗的醫護人員。 ■ 空腹血糖>250 至 500 mg/dL：中斷 inavolisib 治療。開始使用或加強降血糖藥物治療，並考慮額外的抗糖尿病藥物 1 至 2 天，直到高血糖改善。給予靜脈輸液並考慮對電解質/酮酸中毒/高滲性進行適當的處理。如果空腹血糖在 7 天內降至≤ 160mg/dL，則以相同劑量恢復 inavolisib 治療。如果空腹血糖≥ 8 天才降至≤ 160mg/dL，以降低一級的劑量恢復 inavolisib 治療。恢復治療後如果在 30 天內空腹血糖復升至>250 至 500 mg/dL 則中斷 inavolisib 用藥直到空腹血糖降至 ≤160 mg/dL。以降低一級的劑量恢復 inavolisib 治療。 ■ 空腹血糖>500 mg/dL：中斷 inavolisib 治療。開始使用或加強降血糖藥物治療。給予靜脈輸液並考慮對電解質/酮酸中毒/高滲性進行適當的處理。在 24 小時內 (並根據臨床指示)重新檢查空腹血糖。如果空腹血糖降至≤ 160mg/dL，以降低一級的劑量恢復 inavolisib 治療。恢復治療後如果在 30 天內空腹血糖復升至>500 mg/dL 則永久停用 inavolisib。
口腔炎	■ 第 2 級：中斷 inavolisib 治療用藥直到回復到<第 1 級為止。根據臨床指示開始使用或加強適當的藥物治療 (例如含皮質類固醇的漱口水)。對於復發性第 2 級口腔炎，中斷 inavolisib 用藥直到回復到<第 1 級為止，再將劑量降低一級恢復 inavolisib 治療。 ■ 第 3 級：中斷 inavolisib 治療用藥直到回復到<第 1 級為止。開始使用或加強適當的藥物治療，再將劑量降低一級恢復 inavolisib 治療。 ■ 第 4 級：永久停用 inavolisib。

藥物交互作用

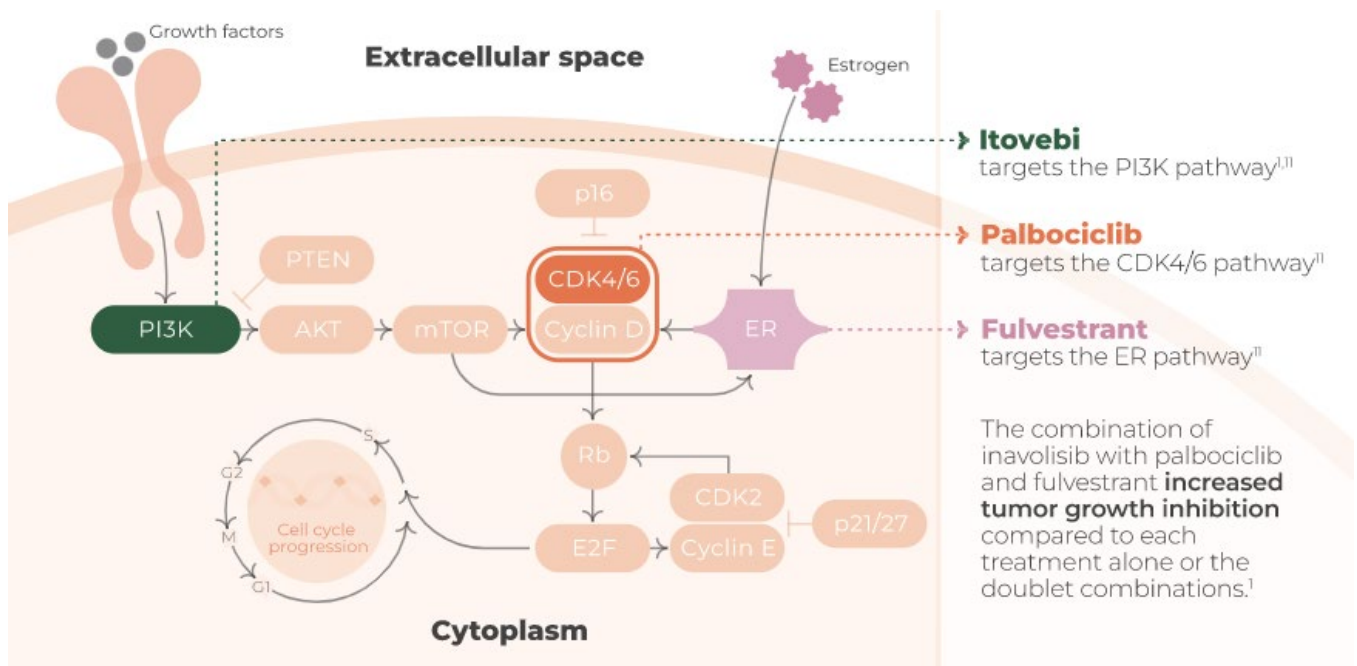
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- PIK3CA 突變。
- 監控醫囑遵從性。
- 血糖：在開始 inavolisib 治療前監測空腹血糖 (FPG) 和 HbA1c；前 2 周至少每週監測一次空腹血糖，然後至少每 4 週監測一次，並根據臨床所需；每 3 個月並根據臨床所需監測 HbA1c。如果發生高血糖，根據臨床指示監測空腹血糖，每周至少監測兩次，直到血糖或 FPG 降至正常水平。在使用抗糖尿病藥物治療期間，繼續監測血糖或 FPG 至少每週一次，持續 8 週，然後每 2 週一次，並根據臨床指示。
- 嚴重腹瀉、口腔炎、過敏反應。
- 血液學 (CBC)：在開始前，每 2 週一次於前 2 個療程，之後於每個療程開始時監測。
- 肝功能檢查 (ALT/AST)。
- 電解質：鈣、鉀。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗原 (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。

機轉

Inavolisib (Itovebi®) 是一種小分子磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 抑製劑，採用雙重作用機制設計，對於PI3K- α 具有高度選擇性及高效抑制作用。編碼 PI3K 的催化 α 亞基 (PI3KCA) 的基因突變會導致活化 PI3K α 和 Akt 信號傳導、細胞轉化和腫瘤生成。透過結合於PI3K 的p110 α 催化亞基之ATP結合位點，阻斷PIP2 被磷酸化為 PIP3，此作用關閉驅動PIK3CA 突變癌症細胞生長的PI3K/AKT/mTOR訊號通路，降低細胞增殖，並在 PIK3CA 突變的乳癌細胞株中誘導細胞凋亡。另外，inavolisib會誘導突變型p110 α 蛋白的專一性降解，這種對致病蛋白的清除有助於防止訊號通路重新活化，並相較於單純抑制而能帶來更深且更持久的反應。單獨使用 inavolisib 或 inavolisib併用fulvestrant 的組合在 PIK3CA 突變的雌激素受體陽性模型中具有協同抗腫瘤活性。(Brufsky AM et.al, 2018)



Reference :

1. Itovebi 仿單
2. UpToDate
3. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer, N.C. Turner et al., N Engl J Med 2024;391:1584-1596

藥師小叮嚀

1. 可與食物同時或空腹服用，盡量每天於相近時間服用。整顆吞服；勿壓碎、咀嚼、分割或溶解錠劑。
2. 忘記服藥時：通常給藥時間 12 小時內，可與食物一起補吃。超過 12 小時，就跳過，等下一劑再服用。
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. 如有以下症狀請聯絡醫療人員。
 - 空腹血糖持續超過 250 mg/dL。
 - 因口腔疼痛而無法吃或喝。
 - 感染徵兆：體溫 $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)、寒顫，或指甲周圍紅腫/化膿。
 - 過敏、嚴重腹瀉或嚴重眼睛乾燥。
5. 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 (1 週) 應採有效避孕措施並避免哺乳。其伴侶可能懷孕的患者亦應在治療期間及治療結束後 1 週內也必須使用避孕措施。
6. 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。
7. 臨床監測項目：定期監測血糖、口腔炎、腹瀉嚴重程度。
8. 主要副作用與預防措施
 - 高血糖：依照醫師指示準確測量血糖、多喝水、必要時使用藥物治療。需注意的症狀：口渴過度、頻尿、口乾或意識混亂。
 - 口腔潰瘍 (口腔炎)：醫師可能會開立類固醇漱口劑。每天漱口並吐出 3–4 次。使用軟毛牙刷，並避免辛辣或酸性食物。
 - 腹瀉：在家準備好止瀉藥 (如 Loperamide)。在首次出現稀便時即開始服用，並多喝水以保持水分。