

Imbruvica 億珂膠囊

Ibrutinib

140 mg/cap

專業人員版 | 方麗華藥師撰

常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

適應症	試驗結果	用法 劑量
CLL(previously treated or with 17p deletion), (2014).	In CLL (N = 48), the ORR : 58.3% and the DOR : 5.6 to 24.2 months.	Oral: 420 mg qd
Mantle cell lymphoma (MCL):	Overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) . In MCL (N = 111), the CR (17.1%) and PR (48.6%) ORR : 65.8% The median DOR : 17.5 months	Oral: 560 mg once daily (2013).
Clin Cancer Res. 2015 Aug 15;21(16):3586-90.	ADR: thrombocytopenia, diarrhea, neutropenia, bruising, upper respiratory tract infection, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, peripheral edema, and nausea.	

作用機轉

標靶藥物。作用於 B 淋巴細胞的 Bruton 酪氨酸激酶的不可逆抑制劑，進而抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (10-30% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：中重度，貧血 (50%至 64%；3/4 級：25%至 31%)，白血球減少症 (17%至 28%；3/4 級：5%)，淋巴球減少症 (51%；3/4 級：7%)，嗜中性球減少 (30%至 42%；3/4 級：20%至 21%)，血小板減少症 (61%至 66%；3/4 級：29%至 39%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：水腫(23-35%)、高血壓(17%)、心房顫動(5%)
2. 皮膚方面副作用：皮疹(25%)、皮膚感染(15%)
3. 代謝及內分泌方面副作用：體重減輕(3.9-39%)。尿酸增高(38%; uric acid > 10 mg/dL: 被套細胞淋巴瘤 (MCL) 13%, 慢性淋巴細胞性白血病 CLL 4%)。
4. 胃腸方面副作用：噁心(19-23%)、嘔吐(21-31%)、便秘(25)、喪失食慾(17-21%)、腹痛(15-24%)、消化不良(11-13%)、口腔黏膜破損(17-21%)、脹氣(13%)
5. 免疫系統副作用：感染(CLL 35%, MCL ≥25%)
6. 骨骼肌肉方面副作用：骨頭痛(25%)、關節疼痛(MCL 37%, CLL 27%)、肌肉疼痛(14-19%)、肌無力(13% to 14%)。可使用普拿疼等止痛藥來緩解疼痛
7. 神經系統副作用：疲倦(31%-41%)、頭痛(13-19%)、頭暈(14-21%)、發冷(CLL 13%)
8. 腎臟功能副作用：腎指數肌酸酐升高(MCL 67%, CLL 23%)
9. 精神方面副作用：失眠(10%)、焦慮(10%)
10. 呼吸系統副作用：上呼吸道感染(CLL: 48%, MCL: 34%)、呼吸困難(MCL 27%, CLL 10%)、鼻竇炎(13-21%)、咳嗽(19%)、口咽痛(CLL: 15%)、肺炎(10-14%)、鼻出血(MCL: 11%)。呼吸困難常與原來的疾病有關。如果呼吸有更加困難，請告知您的醫師。

11. 其它方面副作用：次發性惡性腫瘤(5%)
12. 血液方面副作用：貧血 (>30%, 3/4 級:3%)、血小板低下 (CLL 71%, MCL 57%; 3/4 級: 10-17%), 瘀青 (CLL 54-63%, MCL 30-48%),出血(26-30%) 白血球低下 (47-54%; 3/4 級: 27-29%),血紅素低下 (41-44%; 3/4 級: MCL 9%),瘀斑(51% · 3/4 級 1-2%)。醫師會常規進行血液監測。

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：成人
 - CrCl ≥ 25 mL / min：無需調整劑量。
 - CrCl < 25 mL / min：無提供劑量調整（尚未有研究）。
 - 需要透析的終末期腎臟疾病：無可用數據可調整。
- 肝功能不全劑量調整：成人
 - 輕度損害（Child-Pugh A 級）：降低劑量至每天 140 毫克。密切監測毒性；可能需要中斷治療。
 - 中度損害（Child-Pugh B 級）：降低劑量至每天 70 毫克。密切監測毒性；可能需要中斷治療。
 - 嚴重損害（Child-Pugh C 級）：避免使用。
- 副作用劑量調整原則：

副作用	處理
-----	----

血液學毒性：≥3 級中性粒細胞減少 伴有感染或發燒，或 4 級毒性	中斷治療，等改善至 1 級毒性或恢復至基礎原點後，可重新恢復給藥。如果再次出現毒性反應，則將每日劑量減少 140 mg。如果首次降低劑量後毒性再次出現，請考慮將每日劑量再減少 140 mg。如果減少 2 劑量後毒性持續存在，請停止治療。
非血液學毒性：≥3 級毒性	中斷治療；等改善至 1 級毒性或恢復至基礎原點後，可在開始恢復給藥。如果再次出現毒性反應，則將每日劑量減少 140 mg。如果首次降低劑量後毒性再次出現，請考慮將每日劑量再減少 140 mg。如果減少 2 劑量後毒性持續存在，請停止治療。

➤ 依藥物副作用下，劑量調整：

適應症	套細胞淋巴瘤 和邊緣區淋巴瘤	慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤 慢性移植抗宿主病 Waldenström 巨球蛋白血症
開始劑量	560 mg/天	420 mg/天
第一次發生後	開始 560 mg/天	420 mg/天
第二次發生後	開始 420 mg/天	280 mg/天
第三次發生	開始 280 mg/天	140 mg/天
第四次發生	停用 ibrutinib	停用 ibrutinib

警告/注意事項與不良反應有關的處理

1. 心血管影響：治療後發生嚴重的（甚至是致命的）心律不整和心臟衰竭，包括≥3 級心房顫動、心房撲動、心臟衰竭和心室性心律不整。心臟事件尤其發生在病人具有心臟危險因素，如高血壓、急性感染或有心律不整病史的病人。定期監測心律不整

的臨床症狀（例如心跳過速、頭暈、暈厥、胸痛）和心臟衰竭；如果出現症狀或新發呼吸困難，應進行心電圖檢查。適當處理心律不整和心臟衰竭；對於持續發生事件，評估 ibrutinib 療效和劑量調整的風險和益處。

2. 中樞神經系統：可能導致頭暈、疲勞和/或虛弱。警告病人避免執行需要精神警覺的任務（例如，操作機器，駕駛）。
3. 胃腸道毒性：通常觀察到腹瀉。保持足夠的水分。
4. 血液學影響：在臨床研究期間，接受 ibrutinib 治療 B 細胞惡性腫瘤的病人，發生 3 級和 4 級嗜中性白血球減少，血小板減少和貧血。應每月監測血液細胞計數。通常在治療的最初幾週內可能會發生淋巴細胞增多（比基礎增加 $\geq 50\%$ ）。淋巴細胞的增加是暫時的，可以通過 8 週（套細胞淋巴瘤）或 14 週（慢性淋巴細胞性白血病）會降下來。一些發生淋巴細胞增多的病人（淋巴細胞 $> 400,000 / \text{mcL}$ ）發展為顱內出血、嗜睡、頭痛和步態不穩（某些情況可能與疾病進展有關）。監測白血球停滯，尤其是在淋巴細胞迅速增加至 $> 400,000 / \text{mcL}$ 的病人。
5. 出血：重大出血（ ≥ 3 級，嚴重或任何中樞神經系統事件；例如，顱內出血（包括硬膜下血腫）、胃腸道出血、血尿，手術後出血），以上過於嚴重的話可能致命。接受 ibrutinib 治療的病人中，幾乎有 40% 發生過各種出血事件，包括瘀傷和瘀斑。監視是否有出血跡象和症狀。同時接受抗血小板或抗凝治療的病人的出血風險會增加；也需同時考慮抗血小板或抗凝治療的風險和益處。根據手術類型和出血風險，評估在手術前後 3 到 7 天停用 ibrutinib 的風險和益處。
6. 高血壓：已有報導 ibrutinib 治療可導致高血壓。3 級或更高級別的高血壓的發病期約為 6 個月（範圍：0.03 至 24 個月）。監測接受 ibrutinib 病人的血壓。高血壓可能需要降壓治療或調整現有的降壓藥物方案。新發或惡化的高血壓與發生重大心血管不良事件（MACE）後有較高相關性；雖然尚無單一類降壓藥可控制 ibrutinib 相關的高血壓，但開始降血壓治療與降低 MACE 風險有關。
7. 感染：已觀察到嚴重的感染包括細菌，病毒和真菌感染。也已經報告了 *Pneumocystis jirovecii* pneumonia 肺炎的病例。監測並評估發燒和其他感染症狀，並進行適當醫療管理。考慮對機會性感染風險增加的病人進行預防。
8. 進行性可多灶性白質腦病：已觀察到發生進行性多灶性白質腦病。評估症狀並適當管理。

9. 腎毒性：據報導有使用腎功能衰竭的情況；有些情況是致命的。臨床試驗報告血清肌酐增加至 $3 \times \text{ULN}$ 。定期監測腎功能並維持水份補給。
10. 第二原發性惡性腫瘤：接受 ibrutinib 的病人發生出第二原發性惡性腫瘤，包括非黑色素瘤皮膚癌和其他非皮膚癌。最常見的第二原發性惡性腫瘤是非黑素瘤皮膚癌。評估治療期間繼發惡性腫瘤的症狀。
11. 腫瘤溶解症候群：已報告腫瘤溶解症候群（罕見）；尿酸水平升高，包括 4 級。評估發生腫瘤溶解症候群的風險（例如，高腫瘤量）。
12. 特殊人群：老年人： ≥ 65 歲的病人發生貧血、血小板減少症、肺炎（ ≥ 3 級），高血壓和心房纖顫機率較高。
13. 藥物依從性：對先前接受治療的慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤患者進行的 3 期療效試驗的回顧性分析，評估了劑量強度對無進展生存期（PFS）和總緩解率（ORR）的影響。更高的劑量與更長的中位 PFS 和更高的 ORR 相關；持續遵守 420 mg / 天的給藥方案的病人可獲得最佳臨床療效。

藥物交互作用

可能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

- 每月或根據臨床需要監測白血球數量
- 腎和肝功能；依臨床需要驗血中尿酸濃度
- 在治療開始之前（在有生殖能力的女性中）驗證妊娠狀態
- 監測血壓、出血症狀、感染、進行性多灶性白質腦病變、腫瘤溶解症，第二原發惡性腫瘤的症狀
- 心律不整和/或心臟衰竭的症狀；開始前（有心臟危險因素或心律不整病史）和治療期間的心電圖（如果有臨床症狀）。
- 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。

機轉

Ibrutinib is a potent and irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase an integral component of the B-cell receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. Constitutive activation of B-cell receptor signaling is important for survival of malignant B-cells; BTK inhibition results in decreased malignant B-proliferation and survival.

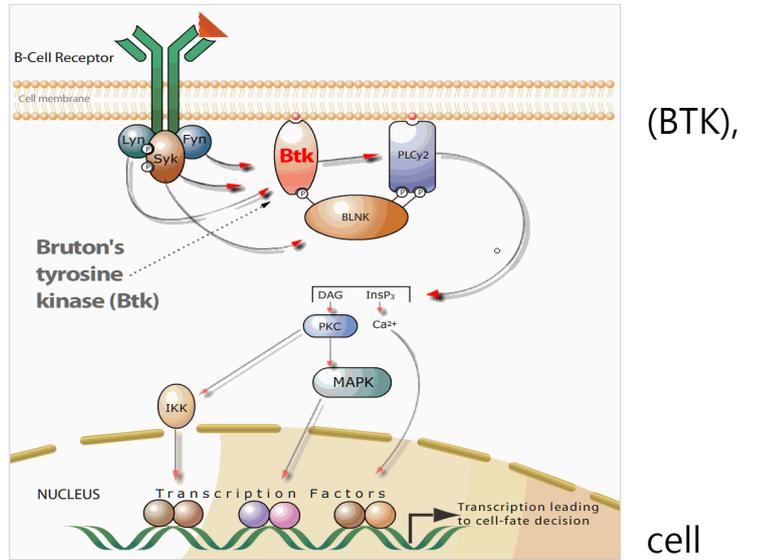


Fig. 2 BCR pathway and mechanism of action of BTK inhibitors

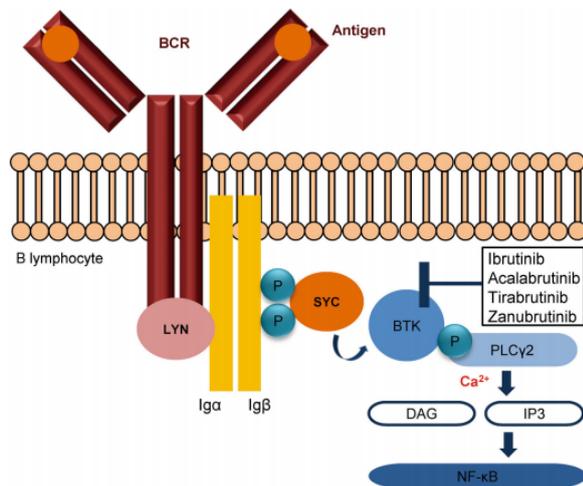


Table 2 Clinical outcomes of ibrutinib versus second-generation BTK inhibitors in B-cell malignancies

B-cell malignancy	Drug	Phase	Clinical outcomes	References
WM	IBU	2	ORR (91%), Major responses (73%)	Treon et al. (2015)
	ZAN	1	ORR (93%)	Tam et al. (2016b)
CLL/SLL	IBU	1b/2	ORR (71%), PR (20%)	Bryd et al. (2013)
	IBU	3	ORR (63%); 48% (del17p)	Bryd et al. (2014)
	ACA	1/2	ORR (95%); 100% (del17p)	Bryd et al. (2016)
	TIR	1	ORR (96%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (90%)	Tam et al. (2016a)
MCL	IBU	2	ORR (68%), CR (21%), PR (47%)	Wang et al. (2013)
	IBU	3	ORR (72%), CR (19%)	Dreyling et al. (2016)
	ACA	2	ORR (81%), CR (40%), PR (41%)	Wang et al. (2017)
	TIR	1	ORR (92%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (88%), CR (25%)	Bartus and Valente (2017)
ABC DLBCL	IBU	1/2	ORR (37%)	Wilson et al. (2015)
Non-GCB DLBCL	TIR	1	ORR (35%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (31%)	Bartus and Valente (2017)
FL	IBU	2	ORR (38%), CR (13%)	Bartlett et al. (2018)
	ZAN	1	ORR (41%)	Bartus and Valente (2017)
MZL	IBU	2	ORR (48%)	Noy et al. (2017)
	ZAN	1	ORR (78%)	Bartus and Valente (2017)

ACA acalabrutinib, CLL chronic lymphocytic leukemia, CR complete response, FL follicular lymphoma, IBU ibrutinib, MCL mantle cell lymphoma, MZL marginal zone lymphoma, Non-GCB DLBCL non-germinal B-cell-like diffuse large cell lymphoma, ORR overall response rate, PR partial response, SLL small lymphocytic lymphoma, TIR tirabrutinib, WM Waldenström macroglobulinemia, ZAN zanubrutinib

藥師小叮嚀

1. 請每日飯前或飯後固定時間，與開水服用，不得磨粉、切割。漏服劑量：如忘記服藥，請在記起時立即服用，除非已接近下次服藥時間。切勿加倍服藥。
2. 藥物交互作用：告知醫生您正在服用的所有藥物，包括非處方藥、維他命和草補充劑。抗黴菌藥物、治療胃潰瘍藥物都有需要調降藥物劑量。
3. 服藥期間請勿食用葡萄柚或苦橙，可能會增加藥物的臨床毒性。
4. 心血管影響：可能發生嚴重的心律問題（心律不整），包括心房顫動、心房撲動和心室性心律不整。請規律量血壓、或佩戴apple watch 監測心律。如有心悸、頭暈、昏厥（暈厥）、呼吸困難（氣促）或胸部不適。請告知醫護人員。風險因素：患有心臟疾病、高血壓或急性感染的病人可能風險較高。
5. 血液學影響：可能發生嚴重的血球數量減少（血球減少症），包括中性粒細胞減少症（白血球減少）、血小板減少症（血小板減少）和貧血（紅血球減少）。如有疲勞、異常瘀青或出血、頻繁感染或呼吸困難，請告知醫護人員。
6. 出血風險：可能發生嚴重的出血事件，包括腦部（顱內）、胃腸道（GI）、尿液（血尿）和胸腔（血胸）出血。如有不明原因的出血、糞便或尿液中有血、黑色或柏油狀糞便，或明顯瘀青。請告知醫護人員。注意事項：如果您正在使用抗凝血劑或抗血小板藥物，請告知醫生，因為這可能增加出血風險。
7. 肝毒性：如有皮膚或眼睛變黃（黃疸）、尿液顏色變深、腹痛或疲勞。告知醫師。
8. 感染風險：可能發生嚴重的感染（細菌、病毒、真菌或機會性感染），包括肺炎和B型肝炎病毒再活化。如有發燒、寒顫、持續性咳嗽、呼吸困難或異常疲勞。告知醫護人員。使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人，如發燒併有呼吸困難或感染跡象，請馬上就醫。
9. 可能發生新的癌症：包括皮膚癌（非黑色素瘤及黑色素瘤）和其他實體腫瘤。使用防曬產品並避免過度日曬，以降低皮膚癌風險。

藥師小叮嚀

10. 可能發生新的癌症：包括皮膚癌（非黑色素瘤及黑色素瘤）和其他實體腫瘤。使用防曬產品並避免過度日曬，以降低皮膚癌風險。年齡≥65歲的患者更易出現更嚴重的副作用。如有不良反應，請立即告知醫生。
11. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後一個月後，應採有效避孕措施並避免哺乳。
12. 副作用3級指需要醫療介入，第四級則需要住院處置。
13. 文中MCL: 被套細胞淋巴瘤, CLL:慢性淋巴細胞性白血病。不同疾病，副作用不同。給予的劑量亦會不同。
14. 臨床監控項目：全套白血球計數、腎和肝功能。監測血壓、出血症狀、感染、意識變化。