

常見適應症

(藥物於 2022 年 FDA 允許上市)

- 晚期或轉移性乳腺癌 (HR 陽性、HER2 陰性、PIK3CA 有突變)。口服：每天一次 300 毫克 (與 fulvestrant 聯合使用) ；持續到疾病進展或出現不可接受的毒性。2019 年上市)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
patients with HR (+), HER2 (-) advanced breast cancer who had received endocrine therapy previously.	<u>Randomized placebo control trial, phase 3</u> alpelisib (300/ per day) plus fulvestrant (500 mg every 28 days and once on day 15) VS placebo plus fulvestrant NEJM 2019; 380:1929-1940 SOLAR-1	572 pts (341 pts with <i>PIK3CA</i> mutations. PFS: 11.0 months (alpelisib–fulvestrant) vs 5.7 months ORR 26.6% vs. 12.8% ADE (grade 3 or 4) hyperglycemia (36.6% vs 0.7%) rash (9.9% vs. 0.3%). Diarrhea (6.7% vs 0.3%) Discontinued alpelisib vs placebo (25.0% vs 4.2%)	口服 alpelisib 300 mg 每天與食物並服，持續直到疾病惡化或副作用無法耐受。 Fulvestrant：開始第一週期的第 1 天與第 15 天，接下來是每 28 天施打 1 次。

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial

作用機轉

Alpelisib 是一種小分子磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑，對 PI3K α 具有選擇性 (且強) 抑制作用。PI3K 催化 α 亞基 (PI3KCA) 的基因突變導致活化 PI3K α 和 Akt 訊號傳導、造成細胞轉化和腫瘤生成。Alpelisib 抑制在有 PIK3CA 突變的細胞系中 PI3K 下游訊號 (包括 Akt) 的磷酸化。alpelisib 與 fulvestrant 聯合用於在 PIK3CA 突變的雌激素受體陽性具有協同抗腫瘤活性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中致吐風險 (高於 30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：輕度抑制血球生長。血小板減少 (14% ; 3/4 級 : 1%)、淋巴細胞減少 (52% ; 3/4 級 : 8%)、部分凝血活酶時間延長 (21% ; 3/4 級 : <1%)、貧血 (2%)

注意事項及常見副作用

- 心血管：末梢水腫 (15%)
- 中樞神經系統：疲勞 (42%)、頭痛 (18%)。
- 胃腸道消化系統：腹痛 (17%)、食慾下降 (36%)、腹瀉 (58%)、粘膜乾燥 (12%)、味覺障礙 (18%)、消化不良 (11%)、血清脂肪酶升高 (42%)、噁心 (45%)、口腔炎 (19% 至 30% ; 3/4 級 : 2% 至 3%)、嘔吐 (27%)：嚴重腹瀉 (3%)
- 內分泌與代謝系統：血清白蛋白降低 (14%)、血清鈣降低 (27%)、血糖降低

(26%)、血清鎂降低 (11%)、血鉀降低 (14%)、高血糖 (65%)、 γ -谷氨酰轉移酶增加(GGT) (52%)、體重減輕 (27%)、酮症酸中毒 (<1%)

- 肝臟系統：血清丙氨酸轉氨酶(GOT)升高 (44%)
- 神經肌肉和骨骼：頷骨壞死 (4%)
- 腎臟系統：血清肌酐(creatinine)升高 (67%) 急性腎損傷 (3%)
- 皮膚系統：脫髮 (20%)、搔癢 (18%)、皮疹 (52%)、乾皮病 (18%) 多形性紅斑 (1%) Stevens-Johnson 症候群: 由藥物引起導致皮膚廣泛性脫落、壞死及黏膜糜爛等不良反應，其臨床特徵包括了特有的皮疹和黏膜侵犯。(<1%)
- 呼吸系統：肺炎 (2%)
- 胃腸道泌尿生殖系統：尿路感染 (10% ; 包括尿路感染伴敗血症)
- 其他：發燒 (14%)

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

- 腎功能調整
 - Kidney function by the Cockcroft-Gault formula.
 - CrCl \geq 30 mL/minute: No dosage adjustment necessary.
 - CrCl <30 mL/minute: 無資料
- 肝功能不全
 - 輕度(Child-Pugh class A, B, C)：不建議使用 (未被研究過)

➤ 依據副作用調整：

副作用發生	
開始劑量	300mg/天
第一階調降劑量	250 開始 mg/天
第二階調降劑量	200 開始 mg/天
第三階調降劑量	停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
皮膚毒性：皮疹和嚴重皮膚不良反應：考慮皮膚科會診。在皮疹發作前服用抗組胺藥可能會降低皮疹的發生率/嚴重程度。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 級 (<10% 身體面積(BSA)有皮膚紅疹)：無需調整 alpelisib 劑量。開始局部皮質類固醇治療；考慮添加口服抗組胺藥來控制症狀。如果確認皮疹和嚴重皮膚不良反應來自 alpelisib，則永久停用 alpelisib。 ■ 2 級 (10% 至 30% 身體面積(BSA)皮疹)：無需調整 alpelisib 劑量。開始或加強局部皮質類固醇治療和口服抗組胺藥治療；考慮低劑量口服全身皮質類固醇治療。如果確認疹和嚴重皮膚不良反應來自 alpelisib，則永久停用 alpelisib。 ■ 3 級 (例如，嚴重皮疹對藥物治療無反應； >30% 身體面積(BSA))：中斷 alpelisib 治療；開始或加強局部/全身皮質類固醇治療和口服抗組胺藥治療。如果病因不是 alpelisib 皮疹和嚴重皮膚不良，一旦改善至 ≤ 1 級，在第一次皮疹發生時以相同的劑量恢復 alpelisib，或在第二次皮疹發生時以下一個較低的劑量水平恢復。如果確認出現 皮疹和嚴重皮膚不良反應來自 alpelisib，則永久停用 alpelisib。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 級 (例如，嚴重的大水皰、起泡或剝脫性皮膚狀況；有皮膚廣泛雙重感染，指示靜脈注射抗生素；危及生命的後果)：永久停用 alpelisib。
<p>胃腸道毒性: 腹瀉:</p> <p>1. 級 比自己每日基本次數，增加 <4 次大便/一天。</p> <p>2. 級: 比自己每日基本次數，增加 4 到 6 次大便/一天。</p> <p>3. 比自己每日基本次數，增加 7 次大便/一天; 失禁; 需住院; 自我照護能力受到限制</p> <p>4. 危及生命; 需要緊急處理</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 級：無需調整 alpelisib 劑量；開始適當的藥物治療並根據臨床指示進行監測。 ■ 2 級：開始或加強適當的藥物治療並根據臨床指示進行監測。中斷 alpelisib 治療直至恢復至 ≤ 1 級，然後以相同劑量重新給藥。 ■ 3 級和 4 級：開始或加強適當的藥物治療並根據臨床指示進行監測。中斷 alpelisib 治療直至恢復至 ≤ 1 級，然後在停降一個級數的劑量。
<p>高血糖: 測空腹血糖</p> <p>抗糖尿病治療建議如下：開始或加強抗糖尿病治療</p> <p>1. 包括 metformin 和胰島素增敏劑 (如 thiazolidinediones,</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 級 (空腹血糖 > 正常上限 至 160 mg/dL)：無需調整 alpelisib 劑量；啟動或加強如下所述的抗糖尿病治療。 ■ 2 級 (空腹血糖 >160 至 250 mg/dL)：無需調整 alpelisib 劑量；啟動或加強如下所述的抗糖尿病治療。如果通過適當的抗糖尿病治療在 21 天內空腹血糖未降至 ≤ 160 mg/dL，將 alpelisib 劑量減少 1 個劑量級數，並繼續遵循空腹血糖具體建議。

<p>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) ; 也可以考慮使用短期胰島素 (1 至 2 天) , 直到高血糖消失 (儘管由於 alpelisib 半衰期較短 , 可能沒有必要) 。</p> <p>2. Metformin 建議 : 每天服用 500 毫克一天一次 ; 根據耐受性 , 可增加至 500 毫克每天兩次 (隨餐) , 然後早餐時進一步增加至 500 毫克 , 晚餐時增加至 1,000 毫克 , 如果需要 , 隨後進一步增加至 1,000 毫克每天兩次 (隨餐) 。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 級 (空腹血糖 >250 至 500 mg/dL) : 中斷 alpelisib 治療 ; 開始或加強如下所述的抗糖尿病治療 , 並考慮額外的抗糖尿病藥物 1 至 2 天 (如果需要 ; 由於 alpelisib 半衰期可能沒有必要) , 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 3 至 5 天內通過適當的抗糖尿病治療降至 ≤ 160 mg/dL , 則降低 alpelisib 劑量 1 個級數。如果通過適當的抗糖尿病治療在 3 至 5 天內空腹血糖未降至 ≤ 160 mg/dL , 建議諮詢內分泌科臨床醫生。如果在適當的抗糖尿病治療後 21 天內空腹血糖未降至 ≤ 160 mg/dL , 則永久停用 alpelisib 。 ■ 4 級 (空腹血糖 >500 mg/dL) : 中斷 alpelisib 治療 ; 啟動或加強如下所述的抗糖尿病治療。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 ≤ 500 mg/dL , 請遵循針對 3 級高血糖症的空腹血糖值特定建議。如果確認空腹血糖 > 500 mg/dL , 則永久停用 alpelisib 。
<p>過敏反應 : 可能會發生嚴重的過敏反應。嚴重超敏反應的表現包括呼吸困難、潮紅、皮疹、發燒或心動過速 , 甚至休克。</p>	<p>3 級和 4 級過敏反應很少發生。監測嚴重過敏的症狀。如果發生嚴重過敏反應 , 請停用 alpelisib 。</p>

<p>肺毒性：可能發生嚴重的肺炎，包括急性間質性肺炎和間質性肺病；發生機率很少。立即中斷 alpelisib 治療，並評估是否有新的或惡化的呼吸道症狀或懷疑已發展為肺炎。</p>	<p>對於有非特異性呼吸道症狀（例如，缺氧、咳嗽、呼吸困難、放射檢查發現間質浸潤）並且已適當排除感染性、腫瘤性和其他原因。考慮診斷為非感染性肺炎。</p> <p>確診為 alpelisib 引起肺炎時，則永久停用 alpelisib。可能需要全身性皮質類固醇治療。應注意是否有新的或惡化的呼吸道症狀。</p>
---	--

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential
- Antidiabetic Agents: Hyperglycemia-Associated Agents may diminish the therapeutic effect of Antidiabetic Agents. *Risk C: Monitor therapy*
- CYP3A4 Inducers (Strong): May decrease the serum concentration of Alpelisib. *Risk X: Avoid combination*
- 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

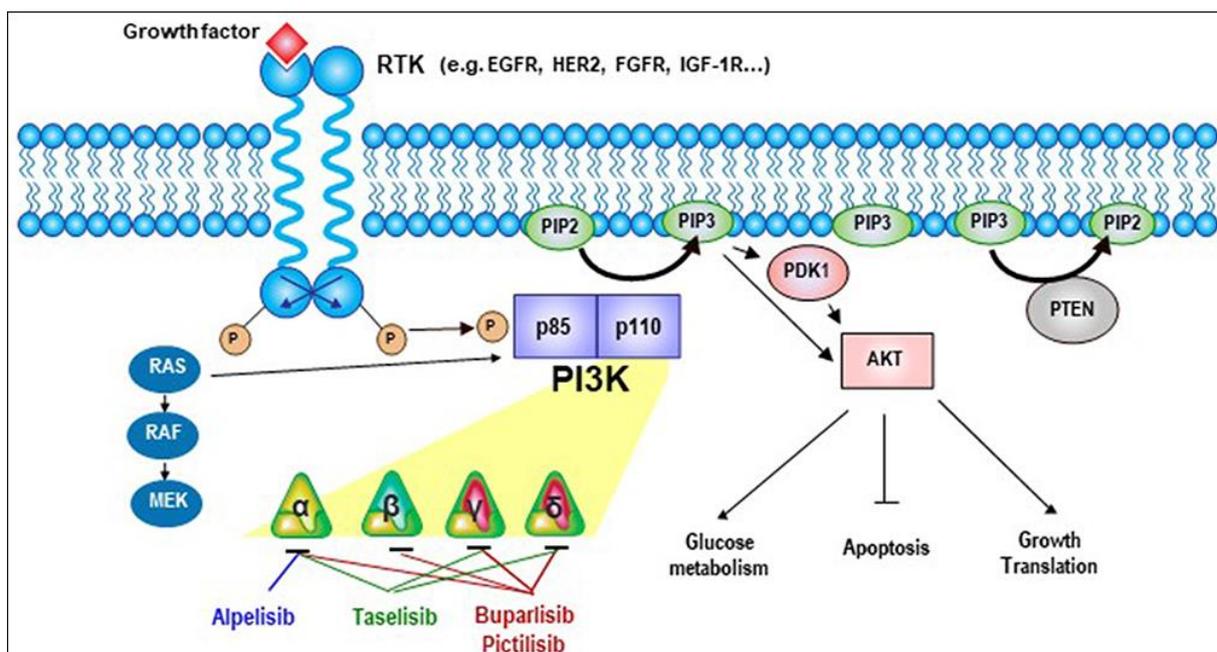
- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- PIK3CA 突變情況
- 妊娠試驗（在具有生殖潛力的女性中進行治療之前）
- 高血糖：在開始 alpelisib 治療前監測空腹血糖（FPG）和 HbA1c；前 2 周至

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。

- 監測腹瀉、嚴重皮膚不良反應的症狀、高血糖、過敏反應、肺炎的呼吸道症狀（新的或惡化）

機轉

Alpelisib 是一種小分子磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 抑制劑，對 PI3K α 具有選擇性和強的抑制作用。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。Alpelisib 抑制有 PI3KCA 突變 PI3K 下游靶標（包括 Akt）的磷酸化。單獨使用 alpelisib 或 alpelisib 併用 fulvestrant 的組合在 PI3KCA 突變的雌激素受體陽性模型中具有協同抗腫瘤活性。(André 2019).



藥師小叮嚀

1. 口服：每天在同一時間與食物一起服用。整粒服下(確定藥物是完整的)；不要咀嚼、壓碎或剝開。
2. 忘記服藥時：通常給藥時間 9 小時內，可與食物一起補吃。超過 9 小時，就跳過，等下一劑再服用。
3. 食物交互作用：單次服用 alpelisib 劑量後，高脂肪和高熱量餐 (985 卡路里含 58.1 克脂肪) 使 alpelisib 總量和最高血中濃度分別增加 73% 和 84%；低脂肪和低熱量膳食 (334 卡路里，8.7 克脂肪) 使 alpelisib 總量和最高血中濃度分別增加 77% 和 145%。飲食型態方式最好固定，避免濃度忽高忽低。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 觀察是否有過敏反應如皮疹。
6. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 loperamide 直到止瀉滿 12 小時。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
7. 在有生殖潛力的女性中使用前評估妊娠狀態。
8. 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 周) 應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 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。
10. 臨床監測項目：定期監測血糖、皮疹、腹瀉嚴重程度。