

常見適應症 (藥物於 2019 年 FDA 允許上市)

US-FDA適應症	用藥時機
NTRK基因融合陽性之實體腫瘤的成人病人或12歲以上的兒童病人 ROS1陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人 (FDA Aug. 2019)	■ 需採用經過驗證的檢驗方式以選出NTRK 基因融合陽性之轉移性實體腫瘤病人，並符合以下條件：無已知的後天抗藥性突變(acquired resistance mutation) ✓ 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重併發症 ✓ 於治療後發生疾病惡化，或沒有合適的替代治療選項 ✓ 需採用經過驗證的檢驗方式以選出ROS1陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。 ■ overall objective response : 57%, CR 7% . The median duration of response :10.4 months and the median PFS 11 months. Lancet Oncol. 2020;21(2):271

常用劑量

■ NTRK基因融合陽性之實體腫瘤

- ✓ 成人：口服600 mg一天一次，可隨餐或空腹服用，直到出現無法忍受的毒性或是疾病惡化。
- ✓ 12歲以上的孩童與青少年：根據病人的體表面積(BSA)，直到出現無法忍受的毒性或是疾病惡化。

BSA (m ²)	建議劑量(口服，一天一次)
大於1.5	600 mg
1.11至1.5	500 mg
0.91至1.11	400 mg

■ ROS1陽性之非小細胞肺癌(成人)

口服600 mg一天一次，可隨餐或空腹服用，直到出現無法忍受的毒性或是疾病惡化。

作用機轉

口服標靶藥物，為 TRK (tropomyosin receptor tyrosine kinases，TRKA、TRKB、TRKC)、ROS1、ALK 抑制劑，亦可抑制 JAK2 與 TNK2。多種腫瘤類型的癌細胞株含有 TRK、ROS1 或 ALK 融合基因，會過度活化下游訊息傳導路徑，導致細胞增生不受限制，形成癌症。Entrectinib 可抑制癌細胞訊息傳遞路徑以及融合蛋白引起之不受控制的細胞增殖。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐性(24%，3級以上0.8%)，若病人在服藥後立刻嘔吐，應補服該次劑量。
- 骨髓抑制程度：血小板減少(67%，3/4級 9%)；淋巴細胞減少(40%，3/4級 12%)；白血球減少(28%，3/4級7%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：充血性心衰竭(3.4%)、水腫(40%)、低血壓(18%)、心肌炎(0.3%)、QT間距延長
2. 神經系統副作用：倦怠(48%)、暈眩(38%)、感覺異常(34%)、認知功能障礙(27%)、頭痛(18%)、周邊神經炎(18%，3級以上1%)、感覺神經異常(19%)、運動失調(17%)、睡眠障礙(14%)、重症肌無力(12%)
3. 皮膚方面副作用：皮疹(11%)
4. 內分泌及代謝副作用：高尿酸血症(9%至52%)、高鈉血症(35%)、低鈣血症(34%)、低磷酸鹽血症(30%)、低白蛋白血症(28%)、澱粉酶增加(26%)、高鉀血症(25%)、體重增加(25%)
5. 肌肉骨骼副作用：肌痛(28%)、骨折(兒童和青少年23%，成人5%)、關節痛(21%)、背部疼痛(12%)、肢體疼痛(11%)。病人若感覺疼痛不適，可使用普拿疼解除疼痛。
6. 胃腸道副作用：便秘(46%)、消化不良(44%)、腹瀉(35%)、噁心(34%)、嘔吐(24%)、腹痛(16%)、食慾下降(13%)
7. 泌尿生殖道副作用：泌尿道感染(13%)
8. 肝臟副作用：AST上升(42至44%)、ALT上升(36至38%)、ALP上升(25%)
9. 腎臟副作用：肌酸酐增加(73%)
10. 呼吸系統副作用：呼吸困難(30%)、咳嗽(24%)
11. 眼睛副作用：視覺障礙(21%)，例如視力模糊、畏光、複視、視力受損、閃光、白內障
12. 其他副作用：發燒(21%)

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

- 在成人中，根據耐受性，最多可降低劑量2次，若調降2次劑量至200 mg過後，病人仍然無法耐受，則應永久停止使用Entrectinib。

情況	成人和BSA大於1.5m ² 的12歲以上兒童	BSA介於1.11至1.5m ² 的12歲以上兒童	BSA介於0.91至1.11m ² 的12歲以上兒童
第一次調降劑量	400 mg	400 mg	300 mg
第二次調降劑量	200 mg	200 mg	200 mg

- 依據藥物副作用進行劑量調整：

*調降劑量的方式請參閱“2.劑量調整-(1)根據病人耐受性”

副作用	嚴重程度	劑量調整
充血性心衰竭	2/3級	①暫停使用Entrectinib，直至病人恢復到第一級以下 ②調降劑量*後重新給藥
	4級	永久停止使用Entrectinib
中區神經系統影響	無法耐受/ 2級	①暫停使用Entrectinib，直至病人恢復到第一級以下或是基礎值 ②以相同劑量或是調降劑量*後重新給藥
	3級	①暫停使用Entrectinib，直至病人恢復到第一級以下或是基礎值 ②以調降劑量*後重新給藥
	4級	永久停止使用Entrectinib
肝臟毒性	3級	①暫停使用Entrectinib，直至病人恢復到第一級以下或是基礎值 ②若在4週內緩解，可重新給予相同劑量 ③若不良反應在4週內無法緩解，則應永久停用 ④若發生復發性第3級事件在4週內緩解，可以調降劑量*重新給藥
	4級	①暫停使用Entrectinib，直至病人恢復到第一級以下或是基礎值 ②若在4週內緩解，可以調降劑量*重新給藥 ③若不良反應在4週內無法緩解，則應永久停用 ④若發生復發性第4級事件則應永久停用

	ALT或AST大於正常值上限3倍且總膽紅素大於正常值上限的1.5倍(無膽汁鬱滯或溶血)	永久停止使用Entrectinib
高尿酸血症	有症狀/4級	①開始使用降尿酸藥物 ②暫停使用Entrectinib直到徵象或症狀改善為止 ③以相同劑量或調降劑量*重新給藥
QT間距延長	QTc大於500 ms	①暫停使用Entrectinib，直至病人恢復至QTc基礎值 ②若確認且矯正造成QT間隔延長的因子，則以相同劑量重新給藥 ③若無法確認且矯正造成QT間隔延長的因子，則以調降劑量*重新給藥
	嚴重心律不整症狀	永久停止使用Entrectinib
視覺異常	2級以上	①暫停使用Entrectinib直到改善或穩定 ②視臨床狀況，以相同劑量或調降劑量*重新給藥
貧血或嗜中性白血球減少症	3/4級	①暫停使用Entrectinib直到病人恢復到第二級以下 ②視臨床狀況，以相同劑量或調降劑量*重新給藥
其他臨床相關不良反應	3/4級	①暫停使用Entrectinib直到病人恢復到第一級以下或基礎值 ②若在4週內緩解，可重新給予相同劑量或調降劑量*重新給藥 ③若不良反應在4週內無法緩解，則應永久停用 ④若發生復發性第4級事件則應永久停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ NCI CTCAE v5.0：

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Heart failure 心臟衰竭	無症狀但檢驗數據(BNP)或心臟影像檢查異常	在輕度至中度活動時產生症狀	在休息或是輕微活動時產生症狀；住院；新發生症狀	危及性命；急需介入處置(例如連續IV藥物處置或機械式維持血液動力學)

Central nervous system necrosis 中樞神經壞死	無症狀；僅有臨床診斷並無介入處理	中度症狀；有使用皮質類固醇	嚴重症狀；醫療介入處置	危及性命；急需介入處置
Hepatotoxicity 肝毒性	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常, 1.5-3x基礎值就不正常	>3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
Hyperuricemia 高尿酸	大於正常值上限但沒有臨床症狀	-	大於正常值上限且有臨床症狀	危及性命
QT interval prolonged	平均 QTc 450 - 480 ms	平均 QTc 481 - 500 ms	平均 QTc >= 501 ms；比基準值改變了 60ms以上	多型性心室頻動(Torsade de pointes)、多型性心室心搏過速、嚴重心律不整的徵象/症狀
Febrile neutropenia 中性顆粒細胞減少症發燒	-	-	ANC < 1000/mm ³ 且單一體溫超過 38.3°C 或持續性發燒超過 38°C 一個小時以上	危及性命；急需介入處置
Anemia 貧血	Hgb < 正常值下限至 10.0 g/dL	Hgb < 10.0 至 8.0 g/dL	Hgb < 8.0 g/dL	危及性命；急需介入處置

藥物交互作用

- Entrectinib 經CYP3A4代謝，有許多藥物之間交互作用。依據藥物交互作用進行劑量調整：
- 請避免Entrectinib與中效或強效CYP3A抑制劑併用，若無法避免併用應調降劑量
 - ✓ 併用中效CYP3A抑制劑：每天口服一次200 mg
 - ✓ 併用強效CYP3A抑制劑：每天口服一次100 mg
 - ✓ 強效或中效CYP3A抑制劑停藥3-5個排除半衰期後，可重新給予CYP3A抑制劑給藥前的劑量。

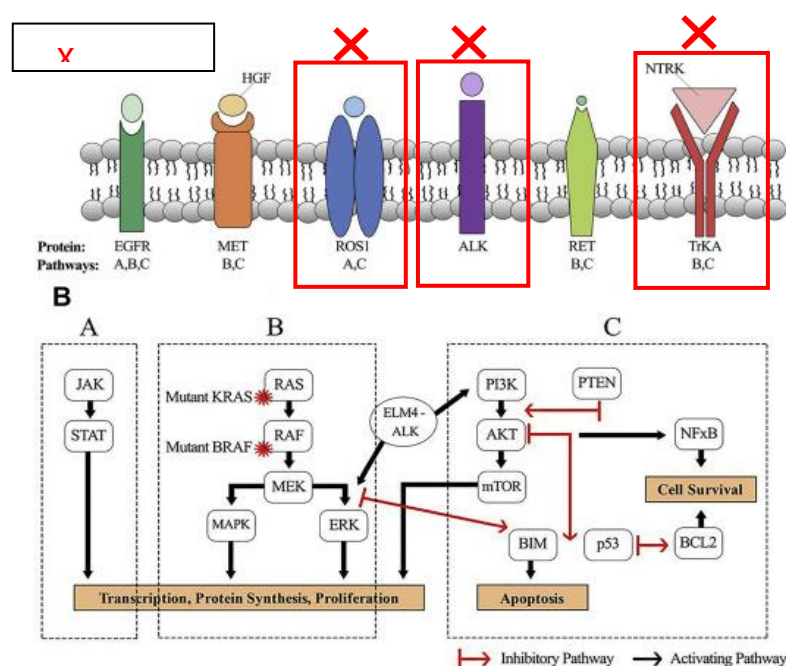
機轉

Entrectinib 是 tropomyosin receptor tyrosine kinases (TRK) TRKA, TRKB, and TRKC 抑制劑。

(分別由神經營養性酪氨酸受體激酶 [NTRK] 基因 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 編碼)，原癌基因酪氨酸蛋白

激酶 ROS1 (ROS1) 和間變性淋巴瘤激酶 (ALK)。Entrectinib 還抑制 JAK2 和 TNK2。Entrectinib 抑制源自具有 NTRK、ROS1 和 ALK 融合基因的多種腫瘤類型的癌細胞系，抑制融合蛋白過度激活和下游信號通路，所引起的細胞增殖。entrectinib 的主要活性代謝物 M5 對 TRK、ROS1 和 ALK 表現出相似的體外活性。

Ref: Oncohemakey—New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer



藥師小叮嚀

1. 此藥品可以與食物併服或空腹服用。
2. 膠囊應整顆吞服，不可以打開、壓碎、咀嚼或溶解內容物。
3. 忘記服藥：若病人忘記服用一次劑量，指導病人補服該次劑量，除非距離下次服藥時間不到 12 小時。另外，若病人在服藥後立刻嘔吐，應補服該次劑量。
4. 此藥物經由 CYP3A4 代謝，病人若有服用其他藥物是屬於 CYP3A4 抑制劑或誘導劑，須先與醫師進行討論並取得同意，此外，需提醒病人服藥期間避免食用葡萄柚(汁)、柚子...等。
5. 若病人服藥期間發現有以上的副作用出現，請病人立即與醫療人員聯繫。