

VITRAKVI

維泰凱

Larotrectinib

25/100 mg 膠囊

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2018 年 FDA 允許上市)

US-FDA 適應症	用藥時機						
適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人 (FDA Nov 26, 2018)	並應符合以下三項條件： <ul style="list-style-type: none">■ 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)■ 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)■ 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。 OR: 76%, CR: 22 % NEJM 2018;378(8):731.						
常用劑量							
NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤							
<ul style="list-style-type: none">■ 成人：口服 100mg 一天兩次，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。■ 嬰兒、兒童與青少年：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。							
	<table border="1"><thead><tr><th>BSA (m²)</th><th>建議劑量(口服，一天二次)</th></tr></thead><tbody><tr><td><1</td><td>100mg/m²</td></tr><tr><td>≥1</td><td>100mg</td></tr></tbody></table>	BSA (m ²)	建議劑量(口服，一天二次)	<1	100mg/m ²	≥1	100mg
BSA (m ²)	建議劑量(口服，一天二次)						
<1	100mg/m ²						
≥1	100mg						

作用機轉

口服標靶藥物，Larotrectinib 是對 3 種原肌球蛋白受體激酶 (TRK) 蛋白 TRKA，TRKB 和 TRKC 有效且高度選擇性的小分子抑製劑。TRKA，TRKB 和 TRKC 由神經營養性受體酪氨酸激酶 (NTRK) 的由 NTRK1，NTRK2 和 NTRK3 基因所編碼而成。染色體重排造成 NTRK 基因融合產生嵌合 TRK 蛋白產生結構活化或激酶過度表現，變成致癌驅動基因蛋白，從而促進腫瘤細胞的增殖和存活。Larotrectinib 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。
- 抑制血球生長程度：中性球減少(23%,3/4級 7%)；貧血 (42%,3/4級 10%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：水腫(15%)、高血壓(11%)
2. 中樞神經系統副作用：神經毒性 (53%)、倦怠(37%)、暈眩(28%)、重症肌無力(13%)、頭痛(14%)、跌倒 (10%)、瞻妄 (3級：2%)，步態異常 (3級：1%)，構音障礙 (3級：1%)，感覺異常 (3級：1%)
3. 皮膚方面副作用：少見
4. 內分泌及代謝副作用：低白蛋白血症(35%)、體重增加(15%)
5. 肌肉骨骼副作用：肌痛(14%)、關節痛(14%)、背部疼痛(12%)、肢體疼痛(12%)。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(23%)、腹瀉(22%)、噁心(29%)、嘔吐(26%)、腹痛(13%)、食慾下降(13%)
7. 肝臟副作用：AST上升(45%)、ALT上升(45%)、ALP上升(30%)
8. 呼吸系統副作用：咳嗽(26%)、喘(18%)、鼻塞(18%)
9. 其他副作用：發燒(18%)

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

- 成人或 <18 歲兒童下的肝腎功能不全：
 - 中度至重度功能不全 (Child-Pugh B 級和 C 級)：larotectinib 起始劑量降低 50%。
 - 治療期間發生肝毒性：3 或 4 級肝不良反應：停用 Larotrectinib · 直到不良反應緩解至未用藥或 1 級；如果在 4 週內恢復 · 調整次低建議劑量開始使用。如果不良反應在 4 週內仍未消失或在減低劑量 3 次後仍不能耐受 Larotrectinib · 則永久終止治療。

情況	BSA < 1m ²	BSA ≥ 1 m ²	成人
第一次調降劑量	75 mg/m ² bid	75 mg bid	75 mg bid
第二次調降劑量	50 mg/m ² bid	50 mg bid	50mg bid
第三次調降劑量	25 mg/m ² bid	100 mg qd	100mg qd

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：已觀察到貧血和嗜中性白血球減少 (通常為 1 級或 2 級)。
- 胃腸道毒性：可能發生噁心 · 嘔吐 · 便秘和腹瀉 (通常為輕度)。
- 肝毒性：Larotrectinib 發生轉氨酶升高；據報導有 3 級 AST 或 ALT 升高；很少發生 4 級 ALT 升高。AST 和 ALT 升高的中位發生時間為 2 個月 (範圍：AST 升高為 1 個月至 2.6 年 · ALT 升高為 1 個月至 1.1 年間)。AST 和 ALT 升高導致劑量調整和/或永久停藥。在治療的第一個月中 · 每 2 週監測一次肝功能 (包括 ALT 和 AST) · 然後在臨床上每月監測一次。可能需要中斷治療 · 減少劑量和/或永久停藥 (根據嚴重程度而定)。對於已有中度至重度肝功能不全的患者 · 建議降低初始劑量。
- 神經毒性：Larotrectinib 通常發生 (任何級別) 的神經系統不良反應 · 包括 3

級和4級神經毒性。大多數神經系統不良反應發生在治療的前3個月內（範圍：1天至2.2年）。3級神經系統不良反應包括瞻妄，構音困難、頭暈、步態不穩和感覺異常。據報導有4級腦性病變（罕見）。神經系統不良反應需調降藥物包括頭昏、步態不穩、瞻妄、記憶力減退和震顫。告知病人和看護者潛在的神經毒性。發生神經毒性的病人不應執行需要精神警覺的工作任務（例如，駕駛或操作重型機械）。神經毒性可根據嚴重程度，可能需要中斷治療，減少劑量和/或永久停藥。

藥物交互作用

- larotrectini 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larotrectini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

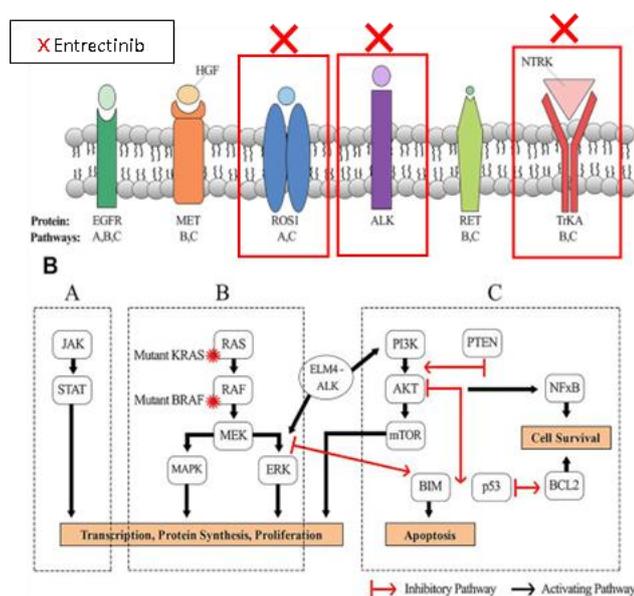
臨床監測項目

- 在治療之前，評估神經營養受體酪氨酸激酶基因融合狀態（局部晚期或轉移性實體瘤）或ROS1重排狀態（非小細胞肺癌）。
- 在治療的第一個月中，每2週監測一次肝功能測試（包括ALT和AST），然後每月監測一次；
- 血中尿酸值（在開始治療之前和整個治療過程中定期進行）；
- 左心室心臟衰竭症狀或危險因素的病人，開始用藥之前評估左心室射出率；
- 在基準線和整個治療期間定期評估QT間隔和電解質（如臨床需要，可更頻繁評估）；
- 妊娠試驗（在有生殖潛能的女性在接受治療之前）。
- 監測心臟衰竭的症狀，
- 中樞神經系統不良反應（認知障礙、緒障礙、頭暈、睡眠障礙）、

- 骨折、腫瘤溶解症候群和視覺變化；
- 監控用藥順從性。

機轉

口服標靶藥物，Larotrectinib是對3種原肌球蛋白受體激酶 (TRK) 蛋白TRKA，TRKB和TRKC有效且高度選擇性的小分子抑製劑。TRKA，TRKB和TRKC由神經營養性受體酪氨酸激酶 (NTRK) 的由NTRK1，NTRK2和NTRK3基因所編碼而成。染色體重排造成NTRK基因融合產生嵌合 TRK 蛋白產生結構活化或激酶過度表現，變成致癌驅動基因蛋白，從而促進腫瘤細胞的增殖和存活。Larotrectinib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。



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，與許多藥物有交互作用。須與藥師或醫師進行討論確認有關交互作用，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，記得告知醫療人員。