

常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- FDA 於 2017 年核准用於患有人類表皮生長因子受體 2 (HER2)過度表現/放大之早期乳癌成人病人，作為在含 trastuzumab 輔助性療法之後的強化輔助性治療。

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Extended adjuvant treatment of adult patients with early stage HER2-overexpressed/amplified breast cancer, to follow adjuvant trastuzumab based therapy	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, phase 3 Neratinib vs Placebo group Lancet Oncol . 2016 Mar;17(3):367-377.	Neratinib (N=1420) vs Placebo (N=1420) Number of events/Total N : 4.7% vs 7.5% iDFS at 24 months : 94.2 vs 91.9 Stratified HR : 0.66, p=0.008 Common grade 3/4 AE: Diarrhoea (<41%)	口服 Neratinib 240mg QD 持續一年。

* iDFS : invasive disease-free survival, the time between the date of randomization to the first occurrence of invasive recurrence (local/regional, ipsilateral, or contralateral breast cancer), distant recurrence, or death from any cause, with 2 years and 28 days of follow-up.

作用機轉

Neratinib 可與表皮生長因子受體(EGFR)·人類表皮生長因子 2(HER2)與 HER4 形成不可逆連結的酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。Neratinib 減少 EGFR 與 HER2 的自體磷酸化、間接阻斷下游 MAPK 與 AKT 訊息傳遞路徑，並於表現 EGFR 和/或 HER2 的腫瘤細胞株具抗腫瘤活性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於30%的病人會發生嘔吐）。
- 骨髓抑制程度：嗜中性球減少症發燒（<1%）。

注意事項及常見副作用

1. 心血管：罕見（<1%）。
2. 神經系統：疲勞（27%·嚴重疲勞：<1%）。
3. 胃腸道消化系統：腹痛（36%·嚴重腹痛<1%）、食慾下降（12%）、腹瀉（95%·嚴重腹瀉2%）、噁心（43%·嚴重噁心：<1%）、口腔炎（14%·第3級<1%）、嘔吐（26%·嚴重嘔吐：<1%）、腹脹（5%）、消化不良（10%）、口乾（3%）。止瀉預防治療顯示可降低腹瀉的發生率與嚴重程度。
4. 肝臟系統：血清天門冬氨酸轉氨酶(AST)升高（5至7%·嚴重增加：<1%）、丙氨酸轉氨酶（ALT）升高（9至10%·嚴重增加：<1%）
5. 內分泌與代謝系統：脫水（4%·嚴重脫水：<1%）、體重減輕（5%）
6. 肝臟系統：肝毒性（頻率未定義）。
7. 神經肌肉與骨骼系統：肌肉痙攣（11%）。
8. 呼吸道系統：鼻出血（5%）。
9. 腎臟系統：腎衰竭（<1%）。
10. 生殖泌尿系統：泌尿道感染（5%）。
11. 呼吸系統：若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。

12. 皮膚系統: 皮疹 (18%)、指甲疾患(包括指甲疾患、甲溝炎、甲狀腺腫、指甲變色、指甲毒性、指甲生長異常與指甲營養不良) (8%)、皮膚龜裂 (2%)、皮膚乾燥 (6%)、蜂窩性組織炎 (<1%)、丹毒 (<1%)。

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

- 肌酸酐清除率(CrCl) 15 to <89 mL/minute：不需要調整劑量
- 肌酸酐清除率(CrCl) <15 mL/minute、末期腎臟病：仿單無建議劑量，請小心使用(use with caution)。重度腎功能不全或需腎臟透析的病人並不建議使用 Neratinib。腎功能不全的病人若發生腹瀉，則有較高的風險發生脫水之併發症，因此這些病人應被密切監測。

➤ 肝功能不全劑量調整

- 輕度(Child-Pugh class A)：不需要調整劑量。
- 中度(Child-Pugh class B)：不需要調整劑量。
- 重度(Child-Pugh class C)：降低 Neratinib 的起始劑量至 80 mg。

➤ 依據藥物副作用劑量調整：

劑量等級	Neratinib 劑量
建議起始劑量	每日 240 mg
第一次調降劑量	每日 200 mg
第二次調降劑量	每日 160 mg
第三次調降劑量	每日 120 mg

➤ 併用降胃酸藥物

副作用	處理
腹瀉	■ 指示病人自第一劑 Neratinib 治療開始，應同時使用 loperamide 作為止瀉預防治療，並於最初 2 個治療週期(56 天)期間持續使用止瀉預防治療。 ■ 視臨床需要，除使用 loperamide 以外，可考慮增加其他止瀉藥物。 ■ 監測病人是否發生腹瀉。視臨床需要，進行糞便培養以排除第 3 或 4 級腹瀉或具有併發特徵(脫水、發燒、嗜中性白血球減少症)之任何等級腹瀉病人併有感染的可能。
■ 第 1 級腹瀉[相較基準期每天增加 < 4 次排便] ■ 第 2 級腹瀉[相較基準期每天增加 4 至 6 次排便]，持續 < 5 天 ■ 第 3 級腹瀉[相較基準期每天增加 ≥ 7 次排便；出現需住院治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續 ≤ 2 天	■ 調整止瀉治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。
■ 具有併發特徵的任何等級 ■ 第 2 級腹瀉持續 5 天以上 ■ 第 3 級腹瀉持續 2 天以上	■ 中斷 Neratinib 治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 若腹瀉於 1 週以內緩解至第 0 至 1 級，則以相同劑量繼續 Neratinib 治療。

	■ 若腹瀉持續超過 1 週才緩解至第 0 至 1 級，則降低劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 一旦緩解至≤第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4mg。
■ 第 4 級腹瀉[危及生命的後果；出現緊急介入治療的指徵]	■ 永久停止 Neratinib 治療
■ 在每天 120 mg 的 Neratinib 劑量時，腹瀉復發至第 2 級以上	■ 永久停止 Neratinib 治療

- Neratinib 與質子泵抑制劑、H2 受體拮抗劑或制酸劑併用可能降低 neratinib 的血漿濃度。降低 neratinib 的曲線下面積(AUC)可能使 Neratinib 活性下降。Lansoprazole (質子泵抑制劑[PPI])導致 neratinib 的 Cmax 下降 71%而曲線下面積(AUC)下降 65%。
- 質子泵抑制劑(PPI)：避免與 Neratinib 併用。
- H2 受體拮抗劑：於下一劑 H2 受體拮抗劑至少 2 小時前或 H2 受體拮抗劑用藥 10 小時後服用 Neratinib。
- 制酸劑：制酸劑用藥後與 Neratinib 給藥間隔 3 小時。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 腹瀉：
 - 止瀉預防治療顯示可降低腹瀉的發生率與嚴重程度。
 - 在臨床試驗中未使用止瀉預防治療下有 95%發生腹瀉。40%病人發生第 3 級腹瀉，0.1%的病人發生第 4 級腹瀉。93%病人於治療第一個月發生腹瀉，首次發生≥第 3 級腹瀉的時間中位數為 8 天，而≥第 3 級腹瀉的累積期間中位數為 5 天。

副作用	處理
■ 腹瀉	■ 指示病人自第一劑 Neratinib 治療開始，應同時使用 loperamide 作為止瀉預防治療，並於最初 2 個治療週期(56 天)期間持續使用止瀉預防治療。 ■ 視臨床需要，除使用 loperamide 以外，可考慮增加其他止瀉藥物。 ■ 監測病人是否發生腹瀉。視臨床需要，進行糞便培養以排除第 3 或 4 級腹瀉或具有併發特徵(脫水、發燒、嗜中性白血球減少症)之任何等級腹瀉病人併有感染的可能。
■ 第 1 級腹瀉[相較基準期每天增加 < 4 次排便] ■ 第 2 級腹瀉[相較基準期每天增加 4 至 6 次排便]，持續 < 5 天 ■ 第 3 級腹瀉[相較基準期每天增加 ≥ 7 次排便；出現需住院治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續 ≤ 2 天	■ 調整止瀉治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。
■ 具有併發特徵的任何等級 ■ 第 2 級腹瀉持續 5 天以上 ■ 第 3 級腹瀉持續 2 天以上	■ 中斷 Neratinib 治療 ■ 調整飲食 ■ 應維持約 2 L 的液體攝取量以避免脫水 ■ 若腹瀉於 1 週以內緩解至第 0 至 1 級，則以相同劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 若腹瀉持續超過 1 週才緩解至第 0 至 1 級，則降低劑量繼續 Neratinib 治療。 ■ 一旦事件緩解至 ≤ 第 1 級或基準值，後

	續每次 Neratinib 投藥須合併使用 loperamide 4 mg。
■ 第 4 級腹瀉[危及生命的後果；出現緊急介入治療的指徵]	■ 永久停止 Neratinib 治療
■ 在每天 120 mg 的 Neratinib 劑量時，腹瀉復發至第 2 級以上	■ 永久停止 Neratinib 治療

*依常見不良事件評價標準(CTCAE)第 4.0 版

儘管已接受最適當醫學療法的治療，併發特徵包括脫水、發燒、低血壓、腎衰竭或者第 3 或 4 級嗜中性白血球減少症。

➤ 肝毒性:

- 9.7%的病人發生丙胺酸轉胺酶(ALT)升高 ≥ 2 倍 ULN、5.1%的病人發生天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高 ≥ 2 倍 ULN。有 1.7%的病人發生 AST 或 ALT 升高 > 5 倍 ULN ($\geq$ 第 3 級)。肝毒性或肝臟轉胺酶升高導致 1.7%的 Neratinib 治療病人停用藥物。
- 對於肝功能不全的病人可能須更密切的監測，並謹慎用藥。

副作用	處理
肝毒性	■ 病人的總膽紅素、AST、ALT 與鹼性磷酸酶(ALP)應於開始 Neratinib 治療前以及治療最初 3 個月中至少每個月監測，之後則以每 3 個月一次的頻率監測，並視臨床表徵額外進行監測。 ■ 對於發生第 3 級腹瀉需要靜脈(IV)輸注治療或肝毒性之任何徵兆或症狀(如疲倦惡化、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發燒、皮疹或嗜酸性白血球增多症)的病人，亦應進行這些檢測。

	肝毒性評估時也應收集分離膽紅素與凝血酶原時間。
- 第 3 級 ALT (> 5 至 20 倍正常值上限[ULN]) - 或 - 第 3 級膽紅素(> 3 至 10 倍 ULN)	- 暫停 Neratinib 治療直到恢復至≤第 1 級 - 評估其他因素 - 若 3 週內恢復至≤第 1 級，則以下一個較低劑量恢復 Neratinib 治療。若降低一級劑量仍再次發生第 3 級 ALT 或膽紅素升高，須永久停止 Neratinib 治療。
- 第 4 級 ALT (> 20 倍 ULN) - 或 - 第 4 級膽紅素(> 10 倍 ULN)	- 永久停止 Neratinib 治療 - 評估其他因素

- 胚胎-胎兒毒性：根據動物試驗的發現及其作用機轉，Neratinib 投予懷孕女性時可能對胎兒造成傷害。在動物生殖試驗中，在器官發生期間(organogenesis)對懷孕兔子投予 Neratinib，在動物母體曝藥量(以曲線下面積 AUC 評估)約為接受建議劑量之病人曝藥量(曲線下面積 AUC 評估)的 0.2 倍劑量下，觀察到 Neratinib 導致兔子發生流產、胚胎-胎兒死亡與胎兒異常。

- 其他一般毒性：依常見不良事件評價標準(CTCAE)第 4.0 版

毒性嚴重程度	處置
第 3 級	- 暫停 Neratinib 治療直到停止治療後 3 週內恢復至≤第 1 級或基準值。 - 接著以下一個較低的劑量恢復 Neratinib 治療。
第 4 級	永久停止 Neratinib 治療。

- NCI CTCAE v5.0：

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腹瀉	比自己每日基本	比自己每日基本	比自己每日基本次	危及生命；需	死亡

	次數增加 > 4 次 排便/天。大腸 造口量比基本量 稍微增加	次數增加 4-6 次 排便/天。大腸 造口量比基本量 中度增加；工具 操作能力受限	數增加 > = 7 次排 便/天；需住院；大 腸造口量比基本量 嚴重增加；自我照 護能力受到限制	要緊急處理	
轉胺酶增 加 Alanine aminotran sferase increased Aspartate aminotran sferase increased	如基礎值正常： >ULN - 3.0 x ULN 如基礎值異常： 1.5 - 3.0 x 基礎 值	如基礎值正常： >3.0 - 5.0 x ULN 如基礎值異常： >3.0 - 5.0 x 基 礎值	如基礎值正常： >5.0 - 20.0 x ULN 如基礎值異常： >5.0 - 20.0 x 基礎 值	如基礎值正 常：>20.0 x ULN 如基礎值異 常：>20.0 x 基礎值	-
嘔吐	24 小時內，嘔 吐 1-2 次（不需 處理）	24 小時內，嘔 吐 3 至 5 次（需 點滴醫療介入）	24 小時內，嘔吐 > = 6 次，需靜脈輸 液、鼻胃管、 TPN、住院	危及生命	死亡
腹痛	輕度疼痛	中度疼痛；受限 於器具性日常生 活活動能力	嚴重疼痛；自我照 護能力受到限制	-	-
腹脹 Abdominal distension	無症狀；臨床或 診斷觀察	中度症狀；受限 於器具性日常生 活活動能力	嚴重症狀；自我照 護能力受到限制	-	-
口腔炎	無症狀或輕微症 狀；不須處置	中度疼痛或潰 瘍，不干擾進 食；需要修改飲 食	嚴重疼痛；干擾進 食	危及生命；需 要緊急處理	死亡
疲勞	休息後疲勞緩解	休息後疲勞未緩 解；受限於器具 性日常生活活動 能力	休息後疲勞未緩 解；自我照護能力 受到限制	-	-
Urticaria	<10% BSA；僅 須局部外用藥	10-30%BSA； 需口服用藥	> 30% BSA；需 IV 藥物處置	-	-

肌肉痙攣 Muscle spasm/cramp	輕度疼痛	中度疼痛；受限於器具性日常生活能力	嚴重疼痛；自我照護能力受到限制	-	-
脫水	需要增加口服液體；乾燥黏膜；皮膚飽滿減少	需要靜脈輸注	需要住院	危及生命；需要緊急處理	死亡

ULN : upper limit of normal

藥物交互作用

➤ Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits P-glycoprotein/ABCB1

- 降胃酸藥物：避免併用質子泵抑制劑 (PPI)。當病人需要降胃酸藥物時，使用 H2 受體拮抗劑或制酸劑。Neratinib 與制酸劑的用藥間隔為至少 3 小時。Neratinib 與 H2 受體拮抗劑的用藥間隔為至少 2 小時前或 10 小時後。
- 強效或中效 CYP3A4 抑制劑：避免併用。
- 強效或中效 CYP3A4 誘導劑：避免併用。
- P 糖蛋白(P-gp)受質：與 Neratinib 併用時，監測屬於 P-gp 受質之窄療效藥物的不良反應。

➤ 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

➤ 肝功能 (ALT, AST, total bilirubin 於治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時) ；臨床需要時可監測膽紅素

與 prothrombin time。

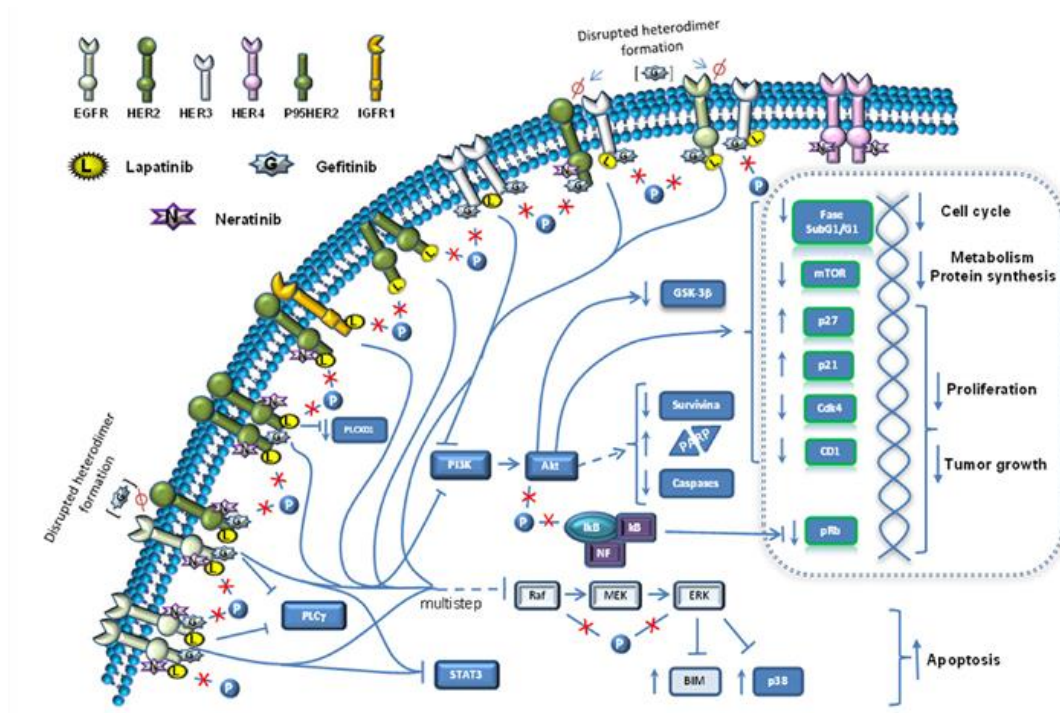
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監控脫水/腹瀉病徵與症狀。
- 監控肝毒性病徵與症狀：疲倦、噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、發燒、皮疹、發癢、皮膚或眼睛的眼白變黃。
- 監控過敏症狀。
- 監控醫囑遵從性。

機轉

Neratinib is another oral, but irreversible TKI, known as a pan-inhibitor because interacts with the catalytic domain of several EGFR family members (EGFR, HER2 and HER4) and blocks their downstream signaling pathways with proven efficacy in trastuzumab-treated and trastuzumab-naive patients with HER2-positive metastatic breast cancer. The potent inhibition of HER2 downstream phosphorylation by neratinib could render this drug effective despite development of trastuzumab resistance.

The activity of neratinib, in inhibiting cellular proliferation, is greatest in cell lines which have high levels of HER-2 (BT474, SK-BR-3). However, even in cell lines with HER-2 overexpression there will be varying sensitivity to neratinib; which is postulated to relate to the presence of other HER receptors and their ligands. Importantly, pathways downstream of the HER-2 receptor, namely the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt, are also inhibited by neratinib. Further, in BT474 cell lines, cyclin D1 downregulation and induction of p27 by neratinib leads to disruption of cell-cycle regulation and cellular arrest

Ref. Lancet Oncol . 2016 Mar;17(3):367-377. / Cancer Res . 2004 Jun 1;64(11):3958-65. / Am J Cancer Res. 2015; 5(9): 2531–2561.



藥師小叮嚀

1. 一天一次，隨餐固定時間口服 240mg (六錠)，持續治療一年。此藥品應完整吞服(不應咀嚼、咬碎或切碎後吞服)。
2. 若錯過服藥時間，直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
3. 柚子或葡萄柚可能增加血清中藥品濃度，避免攝取以上食物，並適當補充水分。
4. 降胃酸藥物：避免併用質子泵抑制劑 (PPI)。當需要降胃酸藥物時，使用 H2 受體拮抗劑或制酸劑。Neratinib 與制酸劑的用藥間隔為至少 3 小時。Neratinib 與 H2 受體拮抗劑的用藥間隔為至少 2 小時前或 10 小時後。
5. Neratinib 與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
6. 儲存 Neratinib 於室溫 30°C 以下。請將 Neratinib 及所有藥物放在兒童無法拿到的地方。
7. 若您發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫：
 - (1) 腹瀉：重度腹瀉 (1 天中排便多於 2 次或發生持續不停的腹瀉) 或腹瀉伴隨虛弱、頭暈或發燒。
 - (2) 肝毒性的徵兆或症狀：疲倦、噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、發燒、皮疹、發癢、皮膚或眼睛的眼白變黃。
 - (3) 過敏：蕁麻疹、臉禍首發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難。
8. 請按照醫師指示隨第一劑 Neratinib 服用止瀉藥如 loperamide 進行止瀉預防治療並於最初 2 個治療週期(56 天)期間持續給予，並。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
9. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 個月後才可進行哺乳。
10. 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 (男性 3 個月；女性 1 個月) 應採有效避孕措施。
11. 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。
12. 臨床監測項目:肝功能 (治療前、前三個月每月一次、或依臨床需要時)、腹瀉情形。