

TAGRISSO 泰格莎膜衣錠

Osimertinib

250mg, 200mg / 膠囊

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2015 年 FDA 允許上市)

經 FDA 核准的基因檢驗，適用在 EGFR TKI 治療期間或之後惡化的病人有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)。

適應症	試驗結果	用法 劑量
EGFR TKI治療期間或之後惡化的病人有EGFR T790M基因突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC) FDA : 2015	ORR osimertinib (71%) vs platinum/pemetrexed (31%) (P<0.001). PFS: (8.5 months vs. 4.2 months; hazard ratio, 0.32). NEJM 2017; 376:629-640	單用 80 mg 口服
經FDA核准的基因檢驗，用於轉移性NSCLC成人的第一線治療，病人的腫瘤具有EGFR外顯子19缺失或外顯子21 L858R突變。 FDA : 2018	Osimertinib vs standard EGFR-TKIs (PFS : 18.9 months vs. 10.2 months P<0.001). ORR : 80% vs 76% (P=0.24). The median duration of response : 17.2 months vs 8.5 months. NEJM 2018; 378:113-125	單用 80 mg 口服
經FDA核准的基因檢驗，在腫瘤切除後具有表皮生長因子受體 (EGFR) 外顯子19外顯子21或外顯子21 L858R突變的成年非小細胞肺癌。(NSCLC)，作為腫瘤切除後的輔助治療。(2020年)		

作用機轉

標靶藥物，會不可逆的結合於表皮生長因子受體 (EGFR) 激酶抑制劑 (特別針對有 T790M、L858R 突變和外顯子 19 缺失)，進而抑制腫瘤生長。其抑制濃度比野生型受體低 9 倍。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險 (低於10%的病人會發生嘔吐) 。
- 抑制血球生長程度：淋巴球減少(63%；3/4級3.3%)、血小板減少(54%；3/4級1.2%)、貧血(44%)、嗜中性白血球低下(33%；3/4級3.4%)。

注意事項及常見副作用

1. 皮膚：皮疹[包括-痤瘡/皮膚炎/紅斑/黃斑/毛囊炎/丘疹/膿疱](41%)、皮膚乾燥(31%)、指甲病變[包括-壓痛/變色/感染/剝離/甲溝炎](25%)、皮膚瘙癢(14%)
2. 消化系統：腹瀉(42%；3/4 級 1%)、噁心(17%)、食慾降低(16%)、便秘(15%)、口腔炎(12%)
3. 代謝及內分泌系統：低血鈉(26%；3/4 級 3.4%)、高血鎂(20%)
4. 肝臟系統：高膽紅素血症 (14%)，血清丙氨酸氨基轉移酶升高 (21%)，血清天冬氨酸氨基轉移酶升高 (22%)
5. 肌肉與神經系統：背痛(13%)
6. 神經精神系統：疲倦(14%)、頭痛(10%)
7. 眼睛：眼睛疾病[包括-痛/流淚/刺激/眼乾/視力模糊/角膜炎/白內障/眼緣炎](18%)
8. 心血管系統：靜脈血栓栓塞(7%；3/4 級 2.4%)、腦血管事件(2.7%)、心電圖 Q-T 間隔延長(2.7%；3/4 級 0.2%)、心肌病變(1.4%)
9. 呼吸系統：咳嗽(14%)、肺炎(4%；3/4 級 2.2%)、間質性肺炎(3.3%)

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

- 常用劑量：80 mg PO once daily
- 肝腎功能不全劑量調整：無須劑量調整
- 如併用strong CYP3A inducers：增加劑量至160 mg QD；在strong CYP3A inducers停藥後3周再改回原80 mg QD
- (Strong CYP3A inducer：carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin, rifampin, St John's Wort)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 以下為副作用(腹瀉、皮疹及骨髓抑制)發生時處置方式：
 - 如果發生3級以上反應，先停藥3周；
 - 如果在3周內有改善至2級以下，可考慮恢復用藥 (80 or 40 mg PO QD)
 - 如果在3周內沒有改善，則永久停止osimertinib。

➤ Diarrhea

表現	處理
Grade 3 : increase of seven or more stools per day over baseline/incontinence/limiting self-care activities of daily living	可先給予loperamide直到腹瀉緩解，並補充流失的水分及電解質（細節請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節）。
Grade 4 : life-threatening consequences	

➤ Skin rash

表現	處理
erythematous rash /macular rash /maculopapular rash/ papular rash/ pustular rash/ erythema, folliculitis/ acne vulgaris/ dermatitis /dermatitis acneiform	細節請參照副作用症狀解釋與自我照護中《痤瘡型皮疹》的章節。

➤ Lymphocytopenia

表現	處理
Grade 3 : 200-500/ μ L	無症狀不處置 (注意病毒及真菌之感染)
Grade 4 : < 200/ μ L	

➤ Thrombocytopenia

表現	處理
Grade 3 : 25000-50000/ μ L	■ 在沒有出血的情況下，PLT$\geq$10000/μL (高風險患者PLT$\geq$20000/μL) 不需要給予血小板注射。 ■ 有嚴重出血或需要進行緊急手術，PLT < 50000/μL需要給予血小板注射。
Grade 4 : < 25000/ μ L	

➤ Neutropenia

表現	處理
Grade 3 : 500-1000/ μ L	■ 感染預防 (口腔/手部衛生、定期接種流感疫苗、避免生食等)。 ■ G-CSF通常不需要給予，除非病人ANC < 500/μL且嚴重或復發性感染。
Grade 4 : < 500/ μ L	

➤ Hyponatremia

表現	處理
Grade 3 : 120-130 mmol/L	■ 無症狀/[Na⁺] > 110 mmol/L，可給予 0.9% NS 緩慢補充至正常值（輸注速率 < 6 mmol/L/day）。 ■ 有症狀/[Na⁺] ≤ 110 mmol/L，需給予 3.0% NS 快速補充至 125 mmol/L（輸注速率 < 8 mmol/L/day）。 ■ 輸注期間須注意病人是否有 fluid overload。
Grade 4 : < 120 mmol/L	
症狀：headache, trouble focusing, memory problems, feeling confused, weakness, seizures, or change in balance	

➤ Pneumonitis

表現	處理
Grade 3 : severe symptoms (limiting self-care ADL; oxygen indicated)	在治療期間如果有急性或惡化的呼吸症狀，應先暫停治療；若經確認為間質性肺炎（ILD），永久停止 osimertinib。
Grade 4 : life-threatening respiratory compromise → need tracheostomy or intubation.	

➤ Thromboembolism

表現	處理
Grade 3 : venous or arterial thrombosis (uncomplicated pulmonary embolism, nonembolic cardiac mural thrombus)	需經醫生評估栓塞位置，再給適當之治療 Venous : anticoagulant Arterial : antiplatelet Cerebrovascular : thrombolytic
Grade 4 : life-threatening (pulmonary embolism, cerebrovascular event, arterial insufficiency---hemodynamic or neurologic instability)	

➤ Cardiac Toxicity

建議如果病人有先天性long QTc syndrome、心衰竭或電解質異常，或者是有併用其他會造成QTc interval延長的藥物，需定期監測ECG及電解質（每個月一次）

left ventricular ejection fraction (LVEF)表現	處理
無症狀，但LVEF下降10%或低於50%	■ 停藥4周 ■ LVEF有恢復到原來數值，可再重新用藥，並每3個月評估一次 ■ LVEF沒有恢復到原來數值，則永久停藥
有congestive heart failure相關症狀	永久停藥
QT prolong表現	處理
在ECG上偵測至少兩次Grade 3 (QTc > 500 ms)	停藥直到ECG恢復到Grade 1 (QTc < 481 ms) 或病人原來基準值，再給予降低的劑量--40 mg
Developed QT interval prolongation with signs or symptoms suggestive of life threatening arrhythmia.	永久停藥

- 心血管毒性：已觀察到心肌症（心臟衰竭，慢性心臟衰竭，充血性心臟衰竭，肺水腫，心臟血液射出率降低或壓力性心肌症）；有些事件是致命的。在一些研究中，少數病人中，左心室射出分率（LVEF）從基準線下降了≥10%，或下降到了<50%。QTc間隔可能會延長；儘管沒有QTc相關的心律不整的報導，但已報導QTc> 500毫秒，並且從基準線增加了> 60毫秒。基準線QTc≥470的病人被排除在臨床試驗之外。
- 皮膚毒性：已報告史蒂文斯-約翰遜綜合症，多形性紅斑和皮膚血管炎（包括白細胞碎裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)，蕁麻疹性血管炎和IgA血管炎）。可能發生其他皮膚反應，包括皮疹，皮膚乾燥和瘙癢。指甲毒性也可能發生。
- 胃腸道毒性：接受osimertinib的病人中幾乎有一半出現腹瀉（通常為1級和2

級)。

- 眼毒性：臨床試驗中很少報導有角膜炎。如果出現角膜炎的症狀（眼部炎症，流淚，光敏性，視力模糊，眼痛和/或紅眼），請立即轉診接受眼科評估。
- 肺毒性：在臨床研究中觀察到間質性肺炎（ILD）和肺炎。ILD的呼吸道症狀包括呼吸困難，咳嗽和/或發燒。使用osimertinib，觀察到暫時性無症狀肺部毛玻璃樣病灶（TAPO；apparent clinically benign areas of localized ground-glass opacities）病例。TAPO可能被誤認為是獨立的肺部疾病進展或更嚴重的肺炎的開始。在繼續osimertinib治療期間，一些TAPO會消失，密切監控。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits BCRP/ABCG2, P-glycoprotein/ABCB1
- 藥物相互作用：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

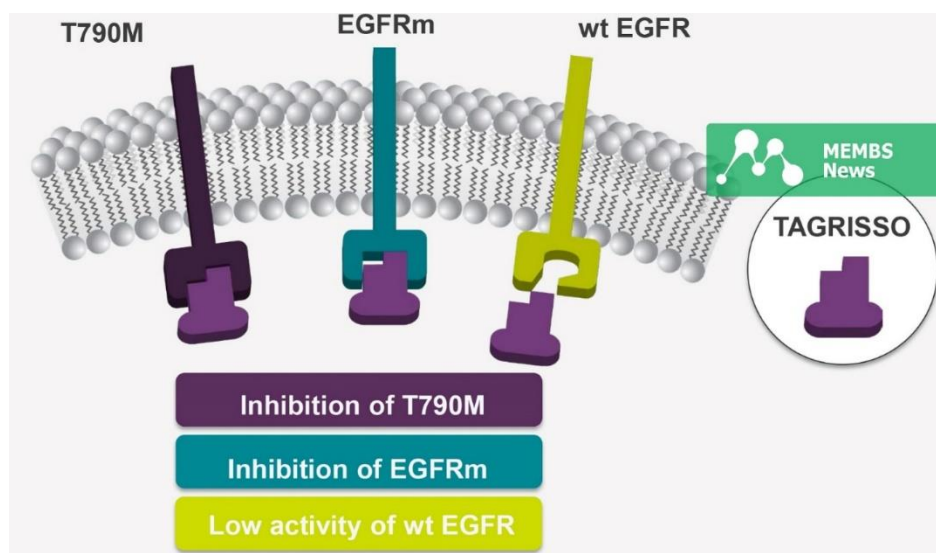
- 在腫瘤標本上ALK或ROS1陽性
- CBC，每月（NSCLC）或第一個月的每週（退行性大細胞淋巴瘤ALCL），然後再每月一次。如果觀察到3級或4級異常或發燒或感染，則應更頻繁地進行監測。
- 前2個月每2週進行肝功能(LFT)監測，然後按臨床情況每月一次（如果觀察到2、3或4級異常，應更頻繁地進行監測）。
- 腎功能（給藥前的基準線和周期性）。監測肺部症狀（間質性肺疾病/肺炎）。
- 監測心率和血壓；監測患有心臟衰竭、心博過緩，心律不整，電解質異常或正在服用可延長QT間隔的其他藥物病人的心電圖和電解質。在ALCL中，在開始治療之前進行事前眼科檢查；建議在治療開始後1個月內，隨後每3個月並根

據臨床需要進行視網膜評估在內的追蹤檢查。如果發生嚴重的視力喪失，請進行眼科評估（包括最佳矯正視力，視網膜照片，視野，光學相干斷層掃描以及其他適當的評估）。

- 監測胃腸道毒性和水分補充。監控醫囑遵守情況。
- 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感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

- 在治療之前，檢驗腫瘤樣本或血漿樣本中的表皮生長因子受體（EGFR）有外顯子19缺失或外顯子21 L858R突變，或T790M EGFR突變。
- 評估妊娠狀況（在治療開始前具有生殖潛能的女性）。
- 定期監測心電圖和電解質（對於有先天性長QTc綜合症病史、心臟衰竭，電解質異常和/或服用已知可延長QTc間隔的的病人）。
- 在治療前，對有心臟危險因素的病人進行治療時，應評估其左心室射出分率，並對出現有心臟症狀的病人進行評估。
- 監測間質性肺疾病或肺炎症狀、皮膚、眼睛、胃腸道毒性。
- 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)、乙型肝炎表面抗原 (anti-HBs) 抗體。有慢性或過去有HBV感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

藥師小叮嚀

1. 一天一次，固定時間服用（飯前飯後皆可）；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。
2. 無法吞服之病人，可將錠劑放入約60 mL飲用水中（不可使用碳酸飲料或其他液體），待其崩散後立即飲用，再以120-240 mL的水潤洗杯子後飲下。
3. 痤瘡型皮疹的副作用自我照護請參照副作用症狀解釋與自我照護中《痤瘡型皮疹》的章節。
4. 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。
5. 婦女使用此藥時不可以母乳餵食嬰兒，須等待至停藥2周後才可進行母乳餵食。
6. 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4個月；女性6周）應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 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。
8. 如果有感到自己心跳異常時，請盡速就醫。
9. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
10. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要入院接受治療。
11. 臨床監測: 定期監測心電圖和電解質