

常見適應症 (藥物於 2009 年 FDA 允許上市)

Everolimus 是一種口服每日一次的 mTOR 抑制劑，適用於治療晚期 HR+、HER2- 乳腺癌病人；胰腺來源的進行性神經內分泌腫瘤 (PNET)；胃腸道 (GI) 或肺源性進行性神經內分泌腫瘤 (NET)；晚期腎細胞癌；腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (SEGA) 和與結節性硬化症相關的腎血管平滑肌脂肪瘤 (renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis)。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
first treatment for patients with advanced kidney cancer (mRCC) after failure of either sunitinib or sorafenib (The RECORD-1 Study) FDA (2009)	Phase 3 trial (randomized double-blind (2:1) Pts with (N = 416) everolimus 10 mg/d (n = 277) vs placebo (n = 139) plus best supportive care. Cancer . 2010 Sep 15;116(18):4256-65.	mPFS : 4.9 months (everolimus) vs 1.9 months (placebo) (P < .001) ADR : infections (all types, 10%), dyspnea (7%), and fatigue (5%). m OS : 14.8 months (everolimus) vs 14.4 months (placebo) (P = .162), with 80% of patients in the placebo arm crossed over to	everolimus 10 mg/d

		<p>everolimus.</p> <p>The survival corrected for crossover was 1.9-fold longer with everolimus compared with placebo only. Independent prognostic factors for shorter OS : low performance status, high corrected calcium, low hemoglobin, and prior sunitinib (P < .01).</p>	
<p>Postmenopausal women with advanced hormone receptor (+), HER2 (-) breast cancer in combination with exemestane, after failure of treatment with letrozole or anastrozole.</p> <p>(FDA:2012)</p>	<p>Phase 3 trial, 724 pts, median age: 62 years, 56% had visceral involvement, and 84% had hormone-sensitive disease. Previous therapy included letrozole or anastrozole (100%), tamoxifen (48%), fulvestrant (16%), and chemotherapy (68%).</p> <p>NEJM 2012 Feb</p>	<p>mPFS: 10.6 months (everolimus plus exemestane) vs 4.1 months with placebo plus exemestane, P<0.001).</p> <p>ADR: stomatitis (8%), anemia , dyspnea (4%), hyperglycemia (4%), fatigue (4%), and pneumonitis (3%).</p>	<p>Everolimus or matching placebo (at a dose of 10 mg daily), in conjunction with exemestane (25 mg qd</p>

	9;366(6):520-9. OLERO-2 ClinicalTrials		
--	--	--	--

* 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

作用機轉

標靶藥物。抑制 mTOR 蛋白，使腫瘤細胞的生長、代謝與血管增生受到抑制，進而減緩腫瘤細胞的生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐(有 10-30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：貧血 (41% - 92% ; 3/4 級 : ≤15%)、白血球減少 (37% - 49% ; 3/4 級 : 2%)、淋巴細胞減少 (20% - 66% , 3 級/ 4 : 1% 至 18%)、嗜中性球減少 (14% 至 46% , 3/4 級 : ≤9%)、部分凝血活酶時間(PTT)延長 (63% - 72% ; 3/4 級 : 3%)、凝血酶原時間(PT)延長(40%)、血小板減少 (19% 至 45% ; 3/4 級 : ≤3%)。

注意事項及常見副作用

1. 因免疫力降低，可能增加感染的危險。
2. 通常白血球會在給藥後降低，如果有任何感染的症狀如發燒，打顫，咳嗽，喉嚨痛等，請盡速就醫。也會造成血小板減少及貧血的現象，要注意身上是否有小紫斑，或小出血點。可能會較容易感到疲勞。
3. 心臟血管系統：胸痛(5%)、高血壓(4%)、心搏過速(3%)、心衰竭(1%)、水腫(25%)。
4. 皮膚系統：尋常痤瘡 (10% - 22%)、指甲疾病 (5% - 22%)、皮膚瘙癢 (12% - 21%)、皮疹 (21% - 59%)、乾皮病 (13%)。

5. 代謝及內分泌系統：閉經 (15% - 17%)、血清碳酸氫鹽減少 (56%)、血清纖維蛋白原減少 (8% - 38%)、高膽固醇血症 (66% - 85%)、高血糖症 (13% - 75%)、高甘油三酯血症 (27% - 73%)、低白蛋白血症 (13% - 18%)、低鈣血症 (37%)、低鉀血症 (23% - 27%)、低磷血症 (9% - 49%)。糖尿病 (10% ; 新發 : <1%)、糖尿病惡化 (2%)、大量月經出血 (6% -10%)、促卵泡激素增加 (3%)、黃體生成增加激素 (1% - 4%)、月經疾病 (6% -10%)、卵巢囊腫 (3%) 需定期抽血檢查。
6. 胃腸道系統：胃腸道：腹痛 (5% - 36%)、厭食 (25%)、便秘 (10% - 14%)、食慾下降 (6% - 30%)、腹瀉 (14% - 50%)、味覺障礙 (5%- 19%)、腸胃炎 (10% - 12%)、噁心 (8% - 26%)、口腔炎 (44- 78% ; 3/4 級 : 4% - 9%)、嘔吐 (15%- 29%)、體重減輕 (5%- 28%)、口乾症 (8%)。
7. 肝臟系統：血清丙氨酸氨基轉氨酶升高 (GPT, 18% - 48%)、ALP 血清鹼性磷酸酶升高 (32% 至 74%)、血清天冬氨酸氨基轉移酶升高 (GOT, 23%- 57%)
8. 免疫系統：感染 (37%-58%)
9. 骨骼肌肉系統：關節痛 (13% - 15%)、虛弱 (23% - 33%)、背痛 (15%)、肢體疼痛 (8% 至 14%)、肌痛 (11%)。
10. 神經系統：攻擊性行為 (≤21%)、焦慮 (≤21%)、行為問題 (≤21% ; 包括異常行為、激動、強迫症狀、驚恐發作)、頭暈 (7% 至 12%)、疲勞 (14% 至 45%)、頭痛 (≤30%)、失眠 (6% - 14%)、不適 (≤45%)、偏頭痛。
11. 腎臟系統：排尿困難 (11%)、血尿 (12%)、蛋白尿 (1-10%)、腎衰竭 (3%)、腎功能指數升高 (50%)。
12. 呼吸系統：呼吸系統：咳嗽 (20% - 30% ; 包括咳痰)、呼吸困難 (20%- 24% ; 包括:運動性呼吸困難)、鼻出血 (5% 至 22%)、鼻咽炎 (≤25%)、口咽痛 (11%)、肺炎 (6% - 19%)、肺炎 (1%- 17% ; 包括間質性肺炎、肺泡出血、肺泡炎、肺纖維化、肺浸潤、肺毒性、限制性肺病)、呼吸道感染 (31%)、鼻炎 (≤25%)、上呼吸道感染 (≤25%)。
13. 泌尿生殖系統：月經不調 (10% - 11%)、蛋白尿 (2%- 18%)、尿路感染

(9% - 31%) 異常子宮出血 (6%) 、無精症、痛經 (6%) 、陰道出血 (8%) 。

14. 其他：發燒 (20% 到 31%) 。

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：成人
 - 無需調整劑量。
- 肝功能不全：成人
 - 輕度損害 (Child-Pugh A 級)：降低劑量至每天 7.5 毫克。密切監測毒性；可能需要降至 5 毫克。
 - 中度損害 (Child-Pugh B 級)：降低劑量至每天 5 毫克。密切監測毒性；可能需要降至 2.5 毫克。
 - 嚴重損害 (Child-Pugh C 級)：避免使用。

➤ 副作用劑量調整原則

副作用級數	處理
非感染性肺炎： X-光改變建議是非感染性肺炎，但無臨床症狀。無需調整劑量；繼續治療並適當監測。	<ul style="list-style-type: none">■ 2 級：中斷治療直至症狀改善至 0 級或 1 級。以先前劑量的 50% 重新開始；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。在臨床症狀消失之前，可能需要使用皮質類固醇。如果毒性劑量在 4 週內未解決/或改善至 1 級，則永久停藥。■ 3 級：中斷治療直至症狀改善至 0 級或 1 級。以先前劑量的 50% 重新開始；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。在臨床症狀消失之前，可能需要使用皮質類固醇。如果毒性在 3 級再次出現，則永久停止治療。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 級：永久停止治療。在臨床症狀消失之前，可能需要使用皮質類固醇。
非血液學毒性（不包括肺炎、口腔炎或代謝毒性）	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 2 級：如果毒性變得無法忍受，暫時中斷治療直至改善至 0 級或 1 級，並以相同劑量重新開始；如果毒性在 2 級再次出現，暫時中斷治療直到改善到 0 級或 1 級，然後以先前劑量的 50% 重新開始；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。 ➢ 3 級：暫時中斷治療直至改善至 0 級或 1 級；考慮以先前劑量的 50% 重新開始治療；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。如果毒性在 3 級再次出現，則永久停止治療。 ➢ 4 級：永久停止治療。
手術劑量調整	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 計劃手術前≥1 週暫時停用 everolimus；大手術後直到傷口充分癒合之前，請勿重新開始治療≥2 週。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血管性水腫：Everolimus 與血管性水腫的發生有關。與其他已知會引起血管性水腫的藥物（例如，ACE 抑制劑）同時使用可能會增加風險。如果發生血管性水腫，請永久停藥。

副作用	處理
血管性水腫	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用。

- 骨髓抑制：已報告 Hb、嗜中性白血球、血小板和淋巴細胞減少，包括 3 級和 4 級事件。給藥前的基礎血細胞計數，治療第一年每 6 個月監測一次，之後每年監測一次。根據嚴重程度暫停或永久停止治療。

副作用	處理
血小板減少症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 級 (血小板$\geq 50,000$ 至 $< 75,000/\text{mm}^3$) : 暫時中斷治療直至改善至 0 級或 1 級 ; 以相同劑量重新開始。 ■ 3 級 (血小板$\geq 25,000$ 至 $< 50,000/\text{mm}^3$) : 暫時中斷治療直至改善至 0 級或 1 級 ; 以先前劑量的 50% 重新開始 ; 如果減少的劑量低於可用的最低劑量 , 則改為隔日給藥。 ■ 4 級 (血小板$< 25,000/\text{mm}^3$) : 暫時中斷治療直至改善至 0 級或 1 級 ; 以先前劑量的 50% 重新開始 ; 如果減少的劑量低於可用的最低劑量 , 則改為隔日給藥。
嗜中性血球減少症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 級 (ANC > 500 至 $< 1,000/\text{mm}^3$) : 暫時中斷治療 , 直至改善至 0、1 或 2 級 ; 以相同劑量重新開始。 ■ 4 級 (ANC $< 500/\text{mm}^3$) : 暫時中斷治療直至改善至 0、1 或 2 級 ; 以先前劑量的 50% 重新開始 ; 如果減少的劑量低於可用的最低劑量 , 則改為隔日給藥。
嗜中性血球低下發燒	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 級 : 暫時中斷治療 , 直至好轉至 0 級、1 級或 2 級且無發熱 ; 以先前劑量的 50% 重新開始 ; 如果減少的劑量低於可用的最低劑量 , 則改為隔日給藥。 ■ 4 級 : 永久停止治療。

- 水腫 : 可能出現全身水腫 (包括周邊水腫和淋巴水腫) 和局部積液 (如心包積液、胸腔積液、腹水) 。
- 移植器官血栓形成 : 在腎移植中使用會增加腎動脈和靜脈血栓形成的風險 , 通常在移植後的前 30 天內 ; 可能導致移植器官失敗。
- 肝動脈血栓形成 : mTOR 抑制劑與肝動脈血栓形成的增加有關 , 大多數病例報告在移植後 30 天內 , 通常會導致移植失敗或死亡。肝移植後 30 天前不要使用 everolimus 。

- 超敏反應：據報導有嚴重的超敏反應（過敏反應、呼吸困難、潮紅、胸痛和血管性水腫）。如果發生臨床上顯著的超敏反應，請永久停止使用。

副作用	處理
超敏反應（臨床嚴重）	■ 永久停用 everolimus。

- 感染：everolimus 具有免疫抑制特性，可能導致感染率增加。everolimus 可能使病人易患細菌、真菌、病毒或原蟲感染，包括機會性感染。移植病人的 Polyoma virus 毒感染可能是嚴重的和/或致命的。已在腎移植中觀察到 Polyoma virus 相關腎病（主要由 BK 病毒引起），這可能導致腎功能惡化和腎移植失敗的嚴重病例。JC 病毒相關的進行性多發性白質腦病 (PML) 也可能與移植中使用 everolimus 有關。如果有 Polyoma virus 或 PML 的證據，應考慮減少免疫抑制（考慮到排斥風險）。已發生局部和全身感染（包括肺炎、分枝桿菌感染、其他細菌感染、侵襲性真菌感染[例如 aspergillosis, candidiasis, or Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP)]和病毒感染（例如乙型肝炎）再活化）。已報告 3 級和 4 級感染；一些感染是嚴重的（例如敗血症、感染性休克或導致多系統器官衰竭）或致命的。在 6 歲以下的病人中，嚴重感染的報告頻率較高。在開始 everolimus 治療之前，應完成對先前存在的侵襲性真菌感染的治療。監測感染的跡象和症狀。根據感染的嚴重程度暫停或永久停用 everolimus。當需要同時使用皮質類固醇或其他免疫抑制劑時，進行 PCP 預防。實體器官移植中聯合免疫抑制劑治療應謹慎使用，因為存在過度免疫抑制的風險，可能導致感染易感性增加。建議對移植受者進行 PCP 的抗菌預防和巨細胞病毒 (CMV) 的預防。

副作用	處理
侵襲性全身真菌感染：	■ 暫停或永久停止（根據感染的嚴重程度）。

- 惡性腫瘤：使用免疫抑制劑可能會導致惡性腫瘤，包括淋巴瘤和皮膚癌。風險與治療強度和治療持續時間有關。為了最大限度地降低患皮膚癌的風險，限制暴露在陽光和紫外線下；穿防護服，並使用有效的防曬霜。
- 代謝影響：已報告高血糖、高脂血症和高甘油三酯血症，包括 3 級和 4 級事件。較高的血清 everolimus 濃度與高脂血症風險增加有關。在治療開始前和之後每年監測空腹血糖和血脂情況。對同時服用影響血糖的藥物的病人進行更頻繁的監測。血糖升高很常見；可能會改變糖尿病病人的胰島素和/或口服降血糖要求。移植後使用 everolimus 會增加發生糖尿病的風險。通過適當的藥物治療進行管理（如果可能，在治療開始前優化血糖控制和血脂）。降血脂治療可能無法使血脂水平正常化。根據嚴重程度，代謝事件可能需要中斷或停止治療。

副作用	處理
代謝毒性（如高血糖、血脂異常）：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 級：暫時中斷治療，直至症狀改善至 0、1 或 2 級；以先前劑量的 50% 重新開始；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。 ■ 4 級：永久停止治療。

- 粘膜炎/口腔炎：everolimus 通常與口腔潰瘍、粘膜炎和口腔炎有關。口腔炎通常發生在前 8 週內。Dexamethasone 漱口有助於減少發生口腔粘膜炎。

副作用	處理
口腔炎（避免使用含有酒精、過氧化氫、碘或百里香衍生物的產品）：注意：建議使用漱口水和局部治療。開始 everolimus 治療時，給予	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 級：中斷治療直至症狀改善至 0 級或 1 級；以相同的劑量重新開始。如果口腔炎在 2 級復發，中斷治療直至症狀改善至 0 級或 1 級；以先前劑量的 50% 重新開始；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。 ■ 3 級：中斷治療直至症狀改善至 0 級或 1 級；

<p>dexamethasone (0.5 mg/5 mL) 無酒精口服漱口水 (10 mL 漱口並吐出 4 次/天) 可降低口腔炎的發病率和嚴重程度。</p>	<p>然後以先前劑量的 50% 重新開始；如果減少的劑量低於可用的最低劑量，則改為隔日給藥。</p> <p>■ 4 級：永久停止治療。</p>
--	---

藥物交互作用

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。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

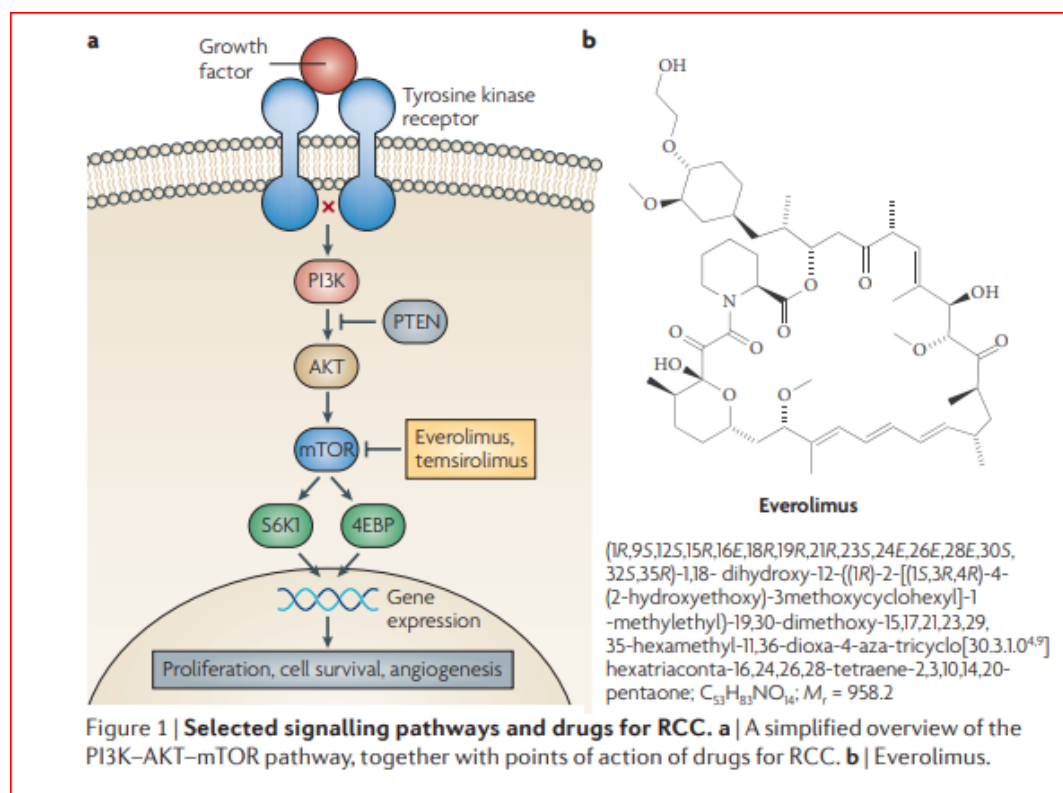
臨床監測項目

- CBC 白血球計數 (基礎值，在治療的第一年每 6 個月一次，然後每年一次)
- 肝功能 (基礎值和定期)
- 血清肌酐 (基礎值和定期)、尿蛋白 (基礎值和定期) 和 BUN (基礎值和定期)，每 6 個月監測有腎功能衰竭其他危險因素的病人的腎功能
- 空腹血糖 (非糖尿病人的基礎值和每年一次，糖尿病患者需更頻繁)、HbA1c 和血脂 (基礎值和此後每年一次)。
- 評估妊娠狀態 (在可能懷孕病人開始治療之前)。
- 監測感染、非感染性肺炎、口腔炎或繼發性惡性腫瘤的症狀。
- 監測藥物依從性。

機轉

Everolimus 是 macrolide 類免疫抑制劑，作用於 mechanistic target of rapamycin,(mTOR) 靶點，具有抗細胞增生和抗血管生成特性，還可以減少血管平滑肌脂肪瘤體積。通過與細胞內蛋白 FK 結合蛋白 12 (FKBP-12) 結合成複合物，抑制 mTOR serine-threonine 激酶活性，從而減少蛋白質合成和細胞增殖。還通過抑制血管內皮生長因子 (VEGF) 和缺氧誘導因子 (HIF-1) 的表達來減少血管生成。由於 TSC 相關腎血管平滑肌脂肪瘤中

mTOR 活性不受調節，可能會發生血管平滑肌脂肪瘤；Everolimus 可減少脂肪瘤體積。



Everolimus. Nat Rev Drug Discov 8, 535–536 (2009)

藥師小叮嚀

1. 若呼吸道方面副作用出現或惡化時，應盡速與醫院聯絡。
 2. 非感染性肺炎 (14%)，有嚴重和致命的報告。症狀包括缺氧，胸腔積液，咳嗽或呼吸困難。如有任何新的或惡化的呼吸道症狀，請馬上通知醫師。病人如有肺部 X 的變化，但是沒有症狀的非感染性肺炎，不需改變劑量，續用。如果中度至重度症狀，則考慮中斷治療，直到症狀改善。皮質類固醇，可用。重新開始使用，可先依病人反應，以每日 5mg 開始。
 3. 進出公共場合，需戴口罩。避免與有感染的病人接觸，以減少感染的風險。
 4. Everolimus 引起的免疫抑制可能會使患者易有細菌，真菌，病毒或原蟲感染，包括伺機性感染。B 型肝炎活化。預先已存在的感染要先處理，再開始 everolimus 治療。
 5. 施打疫苗可能不太有效，會削弱免疫反應，不能施打活菌疫苗。
 6. 傷口不易癒合。
 7. 與 CYP3A4 的或 P-glycoprotein 存有高潛在性藥物相互作用，不要與 cyclosporin、葡萄柚汁、verapamil 併用。
 8. 建議育齡婦女於使用 AFINITOR 期間應採取適當之避孕措施並應持續至療程結束後 8 週。
 9. 定期監測 CBC 白血球計數、肝功能 (基礎值和定期)；血清肌酐 (基礎值和定期)、尿蛋白 (基礎值和定期) 和 BUN (基礎值和定期)，每 6 個月監測有腎功能衰竭其他危險因素的病人的腎功能；空腹血糖 (非糖尿病人的基礎值和每年一次，糖尿病患者需更頻繁)、HbA1c 和血脂 (基礎值和此後每年一次)。
- 為什麼會發生口腔黏膜炎？抗癌藥物快速破壞生長細胞，導致口腔或口咽部位的黏膜發炎及潰瘍損傷。
- 照護方式：
- A. 不菸、不酒、不辣、不酸、不燙等食物，可吃軟質食物如布丁。
 - B. 可使用軟毛小頭牙刷、海棉棒，禁止使用電動牙刷。
 - C. 至少三餐飯後及睡前 (禁食者一天至少 3 次以上) 的口腔清潔。
 - D. 嚴重潰瘍處在牙齦周圍時建議移除假牙，血小板太低者禁止使用牙線。
 - E. 使用不含酒精溶液漱口，保持口腔潤濕。
- 特別叮嚀 (可預防或降低發生口腔黏膜炎的比例)：返家後自行泡製漱口溶液：Dorison/Dexamethasone 4mg 1 顆溶於 40cc (毫升) 的溫水。一天漱口 4 次/每次 10cc/漱口 2 分鐘吐掉。漱口完 1 小時內不要飲食。開始服藥時便開始漱口，持續八周。