

IMBRUVICA

億珂膠囊

Ibrutinib

140 mg/cap

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

適應症	試驗結果	用法 劑量
CLL(previously treated or with 17p deletion), (2014).	In CLL (N = 48), the ORR : 58.3% and the DOR : 5.6 to 24.2 months.	Oral: 420 mg qd
Mantle cell lymphoma (MCL):	Overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) . In MCL (N = 111), the CR (17.1%) and PR (48.6%) ORR : 65.8% The median DOR : 17.5 months	Oral: 560 mg once daily (2013).
Clin Cancer Res. 2015 Aug 15;21(16):3586-90.	ADR: thrombocytopenia, diarrhea, neutropenia, bruising, upper respiratory tract infection, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, peripheral edema, and nausea.	

作用機轉

標靶藥物。作用於 B 淋巴細胞的 Bruton 酪氨酸激酶的不可逆抑制劑，進而抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (10-30% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：中重度·貧血 (50%至64%；3/4級：25%至31%)·白血球減少症 (17%至28%；3/4級：5%)·淋巴球減少症 (51%；3/4級: 7%)·嗜中性球減少 (30%至42%；3/4級：20%至21%)·血小板減少症(61%至66%；3/4級：29%至39%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：水腫(23-35%)、高血壓(17%)、心房顫動(5%)
2. 皮膚方面副作用：皮疹(25%)、皮膚感染(15%)
3. 代謝及內分泌方面副作用：體重減輕(3.9-39%)。尿酸增高(38%; uric acid > 10 mg/dL: 被套細胞淋巴瘤 (MCL) 13%, 慢性淋巴細胞性白血病 CLL 4%)。
4. 胃腸方面副作用：噁心(19-23%)、嘔吐(21-31%)、便秘(25%)、喪失食慾(17-21%)、腹痛(15-24%)、消化不良(11-13%)、口腔黏膜破損(17-21%)、脹氣(13%)
5. 免疫系統副作用：感染(CLL 35%, MCL ≥25%)
6. 骨骼肌肉方面副作用：骨頭痛(25%)、關節疼痛(MCL 37%, CLL 27%)、肌肉疼痛(14-19%)、肌無力(13% to 14%)。可使用普拿疼等止痛藥來緩解疼痛
7. 神經系統副作用：疲倦(31%-41%)、頭痛(13-19%)、頭暈(14-21%)、發冷 (CLL 13%)
8. 腎臟功能副作用：腎指數肌酸酐升高(MCL 67%, CLL 23%)
9. 精神方面副作用：失眠(10%)、焦慮(10%)
10. 呼吸系統副作用：上呼吸道感染(CLL: 48%, MCL: 34%)、呼吸困難(MCL 27%,

CLL 10%)、鼻竇炎(13-21%)、咳嗽(19%)、口咽痛(CLL: 15%)、肺炎(10-14%)、鼻出血(MCL: 11%)。呼吸困難常與原來的疾病有關。如果呼吸有更加困難，請告知您的醫師。

11. 其它方面副作用：次發性惡性腫瘤(5%)

12. 血液方面副作用：貧血 (>30%, 3/4級:3%)、血小板低下 (CLL 71%, MCL 57%; 3/4級: 10-17%), 瘀青 (CLL 54-63%, MCL 30-48%), 出血(26-30%) 白血球低下 (47-54%; 3/4級: 27-29%), 血紅素低下 (41-44%; 3/4級: MCL 9%), 瘀斑 (51% , 3/4級1-2%)。醫師會常規進行血液監測。

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：成人

- CrCl ≥ 25 mL / min：無需調整劑量。
- CrCl < 25 mL / min：無提供劑量調整 (尚未有研究)。
- 需要透析的終末期腎臟疾病：無可用數據可調整。

➤ 肝功能不全劑量調整：成人

- 輕度損害 (Child-Pugh A級)：降低劑量至每天140毫克。密切監測毒性；可能需要中斷治療。
- 中度損害 (Child-Pugh B級)：降低劑量至每天70毫克。密切監測毒性；可能需要中斷治療。
- 嚴重損害 (Child-Pugh C級)：避免使用。

➤ 副作用劑量調整原則：

副作用	處理
血液學毒性：≥3級中性粒細胞減少伴有感染或發燒，或4級毒性	中斷治療，等改善至1級毒性或恢復至基礎原點後，可重新恢復給藥。如果再次出現毒性反應，則將每日劑量減少140 mg。如果首次降低劑量後毒性再次出現，請考慮將每日劑量再減少140 mg。如果減少2劑量後毒性持續存在，請停止治療。
非血液學毒性：≥3級毒性	中斷治療；等改善至1級毒性或恢復至基礎原點後，可在開始恢復給藥。如果再次出現毒性反應，則將每日劑量減少140 mg。如果首次降低劑量後毒性再次出現，請考慮將每日劑量再減少140 mg。如果減少2劑量後毒性持續存在，請停止治療。

➤ 依藥物副作用下，劑量調整：

適應症	套細胞淋巴瘤 和邊緣區淋巴瘤	慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤 慢性移植物抗宿主病 Waldenström巨球蛋白血症
開始劑量	560 mg/天	420 mg/天
第一次發生後	開始 560 mg/天	420 mg/天
第二次發生後	開始420 mg/天	280 mg/天
第三次發生	開始 280 mg/天	140 mg/天
第四次發生	停用ibrutinib	停用 ibrutinib

警告/注意事項與不良反應有關的處理

1. 心血管影響：治療後發生嚴重的（甚至是致命的）心律不整和心臟衰竭，包括 ≥ 3 級心房顫動、心房撲動、心臟衰竭和心室性心律不整。心臟事件尤其發生在病人具有心臟危險因素，如高血壓、急性感染或有心律不整病史的病人。定期監測心律不整的臨床症狀（例如心跳過速、頭暈、暈厥、胸痛）和心臟衰竭；如果出現症狀或新發呼吸困難，應進行心電圖檢查。適當處理心律不整和心臟衰竭；對於持續發生事件，評估ibrutinib療效和劑量調整的風險和益處。
2. 中樞神經系統：可能導致頭暈、疲勞和/或虛弱。警告病人避免執行需要精神警覺的任務（例如，操作機器，駕駛）。
3. 胃腸道毒性：通常觀察到腹瀉。保持足夠的水分。
4. 血液學影響：在臨床研究期間，接受ibrutinib 治療B細胞惡性腫瘤的病人，發生3級和4級嗜中性白血球減少，血小板減少和貧血。應每月監測血液細胞計數。通常在治療的最初幾週內可能會發生淋巴細胞增多（比基礎增加 $\geq 50\%$ ）。淋巴細胞的增加是暫時的，可以通過8週（套細胞淋巴瘤）或14週（慢性淋巴細胞性白血病）會降下來。一些發生淋巴細胞增多的病人（淋巴細胞 $> 400,000 / \text{mcL}$ ）發展為顱內出血、嗜睡、頭痛和步態不穩（某些情況可能與疾病進展有關）。監測白血球停滯，尤其是在淋巴細胞迅速增加至 $> 400,000 / \text{mcL}$ 的病人。
5. 出血：重大出血（ ≥ 3 級，嚴重或任何中樞神經系統事件；例如，顱內出血（包括硬膜下血腫）、胃腸道出血、血尿，手術後出血），以上過於嚴重的話可能致命。接受ibrutinib 治療的病人中，幾乎有40%發生過各種出血事件，包括瘀傷和瘀斑。監視是否有出血跡象和症狀。同時接受抗血小板或抗凝治療的病人的出血風險會增加；也需同時考慮抗血小板或抗凝治療的風險和益處。根據手術類型和出血風險，評估在手術前後3到7天停用ibrutinib的風險和益處。
6. 高血壓：已有報導ibrutinib 治療可導致高血壓。3級或更高級別的高血壓的發病期約為6個月（範圍：0.03至24個月）。監測接受ibrutinib病人的血壓。高血壓可能需要降壓治療或調整現有的降壓藥物方案。新發或惡化的高血壓與發生重大心血管不良事件（MACE）後有較高相關性；雖然尚無單一類降壓藥可

- 控制ibrutinib相關的高血壓，但開始降血壓治療與降低MACE風險有關。
7. 感染：已觀察到嚴重的感染包括細菌，病毒和真菌感染。也已經報告了Pneumocystis jirovecii pneumonia肺炎的病例。監測並評估發燒和其他感染症狀，並進行適當醫療管理。考慮對機會性感染風險增加的病人進行預防。
 8. 進行性可多灶性白質腦病：已觀察到發生進行性多灶性白質腦病。評估症狀並適當管理。
 9. 腎毒性：據報導有使用腎功能衰竭的情況；有些情況是致命的。臨床試驗報告血清肌酐增加至3×ULN。定期監測腎功能並維持水份補給。
 10. 第二原發性惡性腫瘤：接受ibrutinib的病人發生出第二原發性惡性腫瘤，包括非黑色素瘤皮膚癌和其他非皮膚癌。最常見的第二原發性惡性腫瘤是非黑色素瘤皮膚癌。評估治療期間繼發惡性腫瘤的症狀。
 11. 腫瘤溶解症候群：已報告腫瘤溶解症候群（罕見）；尿酸水平升高，包括4級。評估發生腫瘤溶解症候群的風險（例如，高腫瘤量）。
 12. 特殊人群：老年人：≥65歲的病人發生貧血、血小板減少症、肺炎（≥3級），高血壓和心房纖顫機率較高。
 13. 藥物依從性：對先前接受治療的慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤患者進行的3期療效試驗的回顧性分析，評估了劑量強度對無進展生存期（PFS）和總緩解率（ORR）的影響。更高的劑量與更長的中位PFS和更高的ORR相關；持續遵守420 mg /天的給藥方案的病人可獲得最佳臨床療效。

藥物交互作用

可能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

- 每月或根據臨床需要監測白血球數量
- 腎和肝功能；依臨床需要驗血中尿酸濃度
- 在治療開始之前（在有生殖能力的女性中）驗證妊娠狀態
- 監測血壓、出血症狀、感染、進行性多灶性白質腦病變、腫瘤溶解症，第二原

發惡性腫瘤的症狀

- 心律不整和/或心臟衰竭的症狀；開始前（有心臟危險因素或心律不整病史）和治療期間的心電圖（如果有臨床症狀）。
- 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。

機轉

Ibrutinib is a potent and irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK), an integral component of the B-cell receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. Constitutive activation of B-cell receptor signaling is important for survival of malignant B-cells; BTK inhibition results in decreased malignant B-cell proliferation and survival.

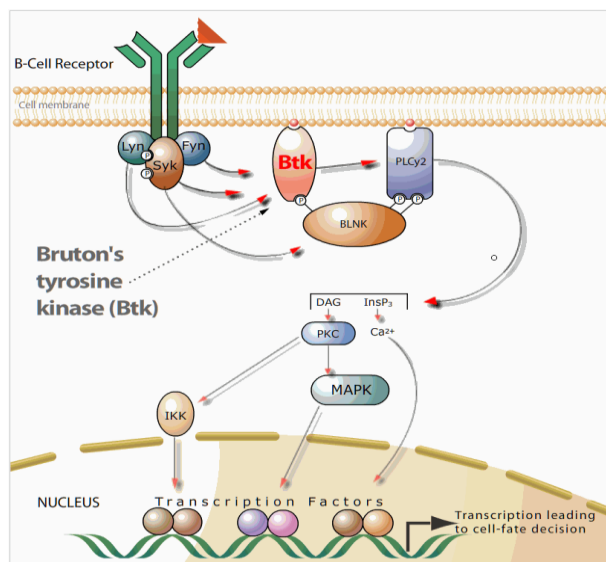


Fig. 2 BCR pathway and mechanism of action of BTK inhibitors

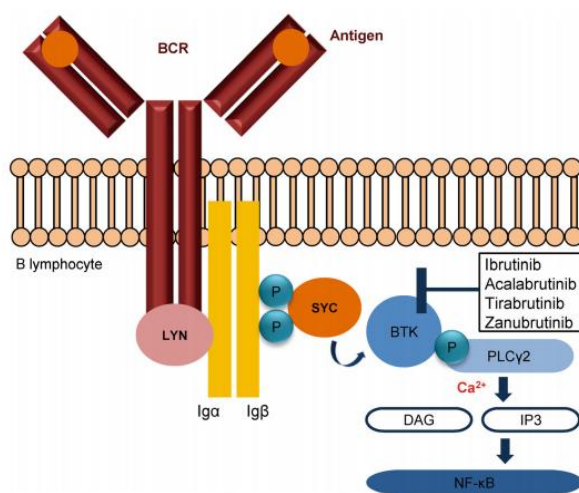


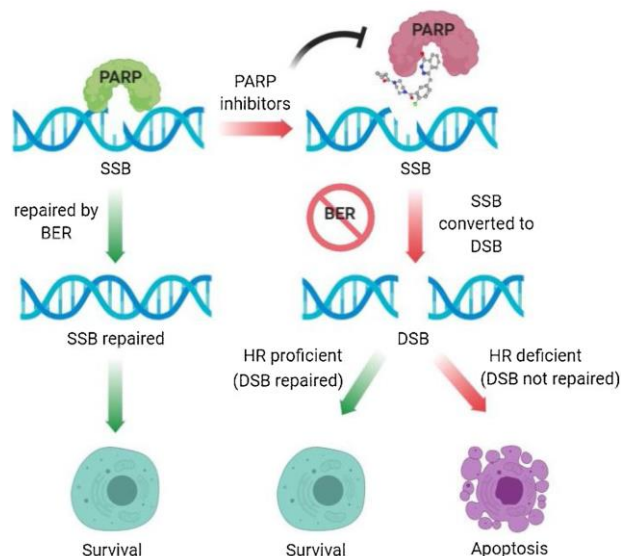
Table 2 Clinical outcomes of ibrutinib versus second-generation BTK inhibitors in B-cell malignancies

B-cell malignancy	Drug	Phase	Clinical outcomes	References
WM	IBU	2	ORR (91%), Major responses (73%)	Treon et al. (2015)
	ZAN	1	ORR (93%)	Tam et al. (2016b)
CLL/SLL	IBU	1b/2	ORR (71%), PR (20%)	Bryd et al. (2013)
	IBU	3	ORR (63%); 48% (del17p)	Bryd et al. (2014)
	ACA	1/2	ORR (95%); 100% (del17p)	Bryd et al. (2016)
	TIR	1	ORR (96%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (90%)	Tam et al. (2016a)
MCL	IBU	2	ORR (68%), CR (21%), PR (47%)	Wang et al. (2013)
	IBU	3	ORR (72%), CR (19%)	Dreyling et al. (2016)
	ACA	2	ORR (81%), CR (40%), PR (41%)	Wang et al. (2017)
	TIR	1	ORR (92%)	Walter et al. (2016)
ABC DLBCL	IBU	1/2	ORR (88%), CR (25%)	Bartus and Valente (2017)
Non-GCB DLBCL	IBU	1/2	ORR (37%)	Wilson et al. (2015)
	TIR	1	ORR (35%)	Walter et al. (2016)
FL	ZAN	1	ORR (31%)	Bartus and Valente (2017)
	IBU	2	ORR (38%), CR (13%)	Bartlett et al. (2018)
MZL	ZAN	1	ORR (41%)	Bartus and Valente (2017)
	IBU	2	ORR (48%)	Noy et al. (2017)
	ZAN	1	ORR (78%)	Bartus and Valente (2017)

ACA acalabrutinib, CLL chronic lymphocytic leukemia, CR complete response, FL follicular lymphoma, IBU ibrutinib, MCL mantle cell lymphoma, MZL marginal zone lymphoma, Non-GCB DLBCL non-germinal B-cell-like diffuse large cell lymphoma, ORR overall response rate, PR partial response, SLL small lymphocytic lymphoma, TIR tirabrutinib, WM Waldenström macroglobulinemia, ZAN zanubrutinib

Niraparib is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor, which is highly selective for PARP-1 and PARP-2. PARP-1 and PARP-2 are involved in detecting DNA damage and promote repair (Mirza 2016). Inhibiting PARP enzymatic activity results in DNA damage, apoptosis and cell death. Niraparib induces cytotoxicity in tumor cell lines with and without BRCA1/2 deficiencies.

Endogenous single-strand breaks (SSB) occur frequently in proliferating cells, and SSB are repaired mostly by PARP-dependent base excision repair (BER) pathway. Efficient SSB repair is essential for the survival of cells. PARP inhibitors inhibit PARP and thus the repair of SSB by BER. The un-repaired SSB can be converted to double-strand breaks (DSB) that are toxic to cells, and homologous recombination (HR) is the major



pathway to repair such lesion during cell replication. HR-proficient cells can repair DSB originated from SSB to ensure genome stability and cell survival, while HR-deficient cells that cannot repair those DSB undergo apoptosis and eventually cell death. F. Zheng, et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 123 (2020) 1096612

藥師小叮嚀

1. 請每日固定時間，與開水服用
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 服藥期間請勿食用葡萄柚或苦橙。
4. 如發燒併有呼吸困難或感染跡象，請馬上就醫。
5. 副作用3級指需要醫療介入，第四級則需要住院處置。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後一個月後，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. 文中MCL: 被套細胞淋巴瘤, CLL: 慢性淋巴細胞性白血病。不同疾病，副作用不同。給予的劑量亦會不同。
9. 臨床監控項目：全套白血球計數、腎和肝功能。監測血壓、出血症狀、感染、意識變化。