

# Osimertinib ( Tagrisso)

## 泰格莎膜衣錠80 mg/tab

**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。

- 一、**致吐性**：低致吐風險（低於 10% 的病人會發生嘔吐）
- 二、**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%)
- 三、**注意事項及常見或嚴重副作用 >10%**：
  - **皮膚**：皮疹，包括-痤瘡/皮膚炎/紅斑/黃斑/毛囊炎/丘疹/膿皰 (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%)
  - **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%)
  - **代謝及內分泌**：低血鈉 (26%；3/4 級 3.4%)、高血鎂 (20%)
  - **肌肉與神經**：背痛 (13%)
  - **神經精神系統**：疲倦 (14%)、頭痛 (10%)
  - **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/睫緣炎 (18%)
  - **心血管**：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%)
  - **呼吸系統**：咳嗽 (14%)、肺炎 (4%；3/4 級 2.2%)、間質性肺炎 (3.3%)

### 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

註釋： 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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準)，用於描述病人接受化療後，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），或致命（4 級）、死亡（5 級）。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。4 級大多需要住院介入醫療處理。

# 藥師 Note

## 1. 適應症:(只標記第一次 FDA 上市適應症)

| 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)<br>FDA : 2015                                | ORR osimertinib (71%) vs platinum/pemetrexed (31%) ( P<0. 001). PFS: (8. 5 months vs. 4. 2 months; hazard ratio, 0. 32).<br>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。<br>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).<br>The median duration of response : 17. 2 months vs 8. 5 months. .<br>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) |   |             |

因突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)。(2015 年)

## 2. 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)

## 3. 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。

### I. 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   |  |

### II. 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 |

### III. Lymphocytopenia

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

### IV. Thrombocytopenia

| 表現                             | 處理   |
|--------------------------------|--|
| Grade 3 : 25000-50000/ $\mu$ L | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 在沒有出血的情況下，PLT<math>\geq</math>10000/<math>\mu</math>L (高風險患者 PLT<math>\geq</math>20000/<math>\mu</math>L) 不需要給予血小板輸注</li><li>➢ 有嚴重出血或需要進行緊急手術，PLT &lt; 50000/<math>\mu</math>L 需要給予血小板輸注</li></ul> |
| Grade 4 : <25000/ $\mu$ L      |  |

### V. Neutropenia

| 表現                          | 處理  |
|-----------------------------|---|
| Grade 3 : 500-1000/ $\mu$ L | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 感染預防 (口腔/手部衛生、定期接種流感疫苗、避免生食等)</li><li>➢ G-CSF 通常不需要給予，除非病人 ANC &lt; 500/<math>\mu</math>L 且嚴重或復發性感染</li></ul> |
| Grade 4 : <500/ $\mu$ L     |   |

### VI. Hyponatremia

| 表現   | 處理   |
|--|--|
| Grade 3 : 120-130 mmol/L   | <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 無症狀/[Na<sup>+</sup>] &gt; 110 mmol/L，可給予 0.9% NS 緩慢補充至正常值 (輸注速率 &lt; 6 mmol/L/day)</li><li>➢ 有症狀/[Na<sup>+</sup>] <math>\leq</math> 110 mmol/L，需給予 3.0% NS 快速補充至 125 mmol/L (輸注速率 &lt; 8 mmol/L/day)</li><li>➢ 輸注期間須注意病人是否有 fluid overload</li></ul> |
| Grade 4 : <120 mmol/L  |  |
| 症狀：headache, trouble focusing, memory problems, feeling confused, weakness, seizures, or change in balance |  |



## VII. 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 |  |

## VIII. 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<br>> Venous : anticoagulant<br>> Arterial : antiplatelet<br>> Cerebrovascular : thrombolytic |
| Grade 4 : life-threatening (pulmonary embolism, cerebrovascular event, arterial insufficiency---hemodynamic or neurologic instability) |   |

## IX. 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)<br>表現  | 處理   |
|--|--|
| 無症狀，但 LVEF 下降 10%或低於 50%   | 停藥 4 周<br>> LVEF 有恢復到原來數值，可再重新用藥，並每 3 個月評估一次<br>> 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   |

#### 4. 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。

#### 5. 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- **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 $\geq 10\%$ ，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 $\geq 470$  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。

## 6. 臨床監測項目

- 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）、乙型肝炎表面抗體（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。

## 7. 機轉

