

ZELBORAF

日沛樂膜衣錠

Vemurafenib

240mg/tab

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) :
治療開始前需確定腫瘤有 BRAF V600 突變

治療無法手術或轉移有 BRAF V600 突變的黑色素瘤、非小細胞肺癌、甲狀腺癌。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Tafinlar® (dabrafenib) 與 Mekinist® (trametinib) 聯合用于有 BRAF V600E 或 V600K 突變的淋巴轉移黑色素瘤在完全切除後輔助療法。 (2018)	COMBI-AD, a Phase III Pt : 870 patients with Stage III BRAF V600E/K mutation (+) melanoma treated with Tafinlar + Mekinist after complete surgical resection., including disease sub-stage. NEJM 2017; 377:1813-1823	Tafinlar (150 mg BID) + Mekinist (2 mg QD) vs (n = 438) or placebos (n = 432) significantly reduced the risk of disease recurrence or death by 53% vs 39% placebo ; p<0.0001 . The 3-year OS : 86% vs 77% (P=0.0006),	Tafinlar (150 mg BID) + Mekinist (2 mg QD)

* mPFS: medium 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, RFS : relapse-free survival

作用機轉

Vemurafenib 選擇性抑制某些蛋白激酶 B-raf (BRAF)突變。 BRAF V600 突變會激活 BRAF 路徑； 通過 BRAF 抑制， dabrafenib 會抑制腫瘤細胞生長。 vemurafenib 和 trametinib 的組合可以更大程度地抑制 MAPK 路徑，導致 BRAF V600 黑色素瘤細胞死亡。 Vemurafenib 加 trametinib 組合可協同抑制 BRAF V600E 突變的肺癌細胞系中的細胞生長。

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：低

注意事項及常見副作用

- 血液和腫瘤系統：乳頭狀瘤(乳突病毒瘤)(27%)、皮膚鱗狀細胞癌（7% - 11%；3 級：4%）角質棘皮瘤（4%）、惡性黑色素瘤（新原發性：1%）、惡性腫瘤（≤1%）皮膚基底細胞癌。藥物有機會引起另外癌症，需小心監控皮膚變化。
- 中樞神經系統：發抖（17%）、頭痛（30% - 32%）頭暈（7%）。可用普拿疼緩解。
- 胃腸道消化系統：便秘（10% - 11%），胰臟炎（<10%），藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
- 內分泌與代謝系統：高血糖（50% - 57%）、低血鈉（8% - 14%）、低血磷（35% - 37%）。需要抽血監控。
- 肝臟系統：血清鹼性磷酸酶升高(ALP)（19% - 25%），通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，也請告知醫師。停藥皆可恢復。
- 骨骼肌肉系統：關節痛（27% - 31%）、背痛（12%）、肌痛（11% - 13%）。普拿疼可用於緩解。
- 腎臟系統：間質性腎炎（<10%）。監控腎功能。
- 視覺系統：葡萄膜炎（1%）
- 呼吸系統：咳嗽（12% - 21%）鼻咽炎（10%），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。

- 皮膚系統：掉髮 (22%)、毛囊角質症 (37%)、手足症候群(20%)、皮疹 (17% - 27%)、乾皮病 (16%) 大皰性皮疹 (<10%)
- 其他方面：發燒 (28% - 33%)。如果發燒 38.5°C 至 40°C，先暫時停藥。

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

- 腎功能不全調整調整：
 - GFR \geq 30 ml/min/1.73m²：無需調整劑量。
 - GFR < 30 ml/min/1.73 m²：尚未確定適當的劑量。
- 肝功能不全劑量調整：
 - 輕度肝功能不全 (膽紅素 \leq ULN (正常值上標) 和 AST > ULN 或膽紅素 > 1 至 1.5 倍 ULN 和任何 AST 值)：無需調整劑量。
 - 中度 (膽紅素 > 1.5 到 3 倍 ULN (正常值上標) 和任何 AST) 至重度 (膽紅素 > 3 到 10 倍 ULN 和任何 AST) 受損：(尚未確定適當的劑量)；然而，Dabrafenib 的主要由肝臟代謝和膽汁排泄，中度至重度受損病人暴露量可能會增加。
- 依據副作用調整：

副作用發生	
開始劑量	每天兩次 150 毫克
第一階調降劑量	每天兩次 100 毫克
第二階調降劑量	75 毫克，每天兩次
第三階調降劑量	每天兩次，每次 50 毫克
後續修改 (如果不能耐受每天兩次 50 毫克)：	永久停藥

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心臟毒性：當與 trametinib 聯合使用時，發生了心肌病（左心室射出分率[LVEF] 從基準值下降 $\geq 10\%$ 且低於正常值下限）。在聯合治療開始前、1 個月需評估 LVEF（通過心臟超音波或多頻道心室功能攝掃描 [MUGA]），然後在治療期間每 2 至 3 個月評估一次。心臟功能受損需要中斷 trametinib（詳見 trametinib 劑量調整）。大多數接受 dabrafenib/trametinib 治療的病人在劑量調整、治療中斷和/或永久停藥後，心肌病得到緩解。

副作用	處理
左心室射出分率 (LVEF) 與基準線相比絕對下降 $>20\%$ 且 LVEF 低於正常值下限	中斷 vemurafenib 治療直至至少改善至正常值下限且絕對下降至 $\leq 10\%$ （與基準值相比），然後以相同的劑量重新開始。
有症狀的心臟衰竭	中斷 vemurafenib 治療直至改善至正常值下限且絕對下降至 $\leq 10\%$ （與基準值相比），然後以相同劑量恢復。
QT 延長：QTcF 延長超過基準值 >60 毫秒或至 >500 毫秒報告（罕見）。	無論是單一藥物還是與 trametinib 曲美替尼聯合使用時。

- 皮膚毒性：當 vemurafenib 與 trametinib 聯合給藥時，可能會發生嚴重的皮膚不良反應，包括 Stevens-Johnson 綜合徵和伴有嗜酸性粒細胞增多和全身症狀的藥物反應，並且可能危及生命或致命。還發生了其他嚴重的皮膚毒性（罕見）。監測新的或惡化的嚴重皮膚毒性。可能需要中斷治療、減少劑量和/或停止治療。

副作用	處理
無法耐受的 2 級毒性或 3 級或 4 級毒性	中斷 vemurafenib 3 週以上。如果毒性在 3 週內改善，則以較低劑量恢復 vemurafenib。如果在治療中斷後 3 週內毒性沒有改善，永久停用 vemurafenib。
新的原發性皮膚惡性腫瘤	不需要調整 vemurafenib 劑量。
嚴重皮膚不良反應	永久停用 vemurafenib。

- 發燒反應：vemurafenib 與 trametinib 聯合治療期間，觀察到嚴重發燒反應（任何嚴重程度）併發低血壓、寒顫、脫水或腎功能衰竭。

副作用	處理
發燒 38.5°C 至 40°C (101.3°F 至 104°F)	中斷 vemurafenib 治療直至退燒，然後以相同或更低的劑量恢復。
發燒 > 40°C (104°F) 和/或發燒並發抖、低血壓、脫水或腎功能衰竭。	中斷 vemurafenib 治療直至熱退。以較低劑量恢復或永久停藥。恢復後可能需要預防性退燒藥（二級預防）。如果在發燒 3 天內體溫沒有恢復到基準值，或出現（例如，脫水、腎功能衰竭、低血壓或嚴重寒顫，但沒有活動性感染的證據），則給予皮質類固醇（prednisone 10 mg 每天或等效類固醇）至少 5 天。

- 出血：定義為關鍵部位/器官出現有症狀的出血，vemurafenib 與 trametinib 聯合可能發生。主要出血事件（一些是致命的）包括顱內、腦、腦幹或胃腸道出血。可能需要中斷治療和減少劑量；對於所有 4 級出血事件和治療中斷未改善的任何 3 級事件，永久停用。

副作用	處理
3 級出血(需輸血或加上其他處理)：中斷 vemurafenib 治療。	如果出血改善，則以較低劑量恢復 vemurafenib。如果治療中斷後出血沒有改善，永久停用 vemurafenib。
4 級出血	永久停用 vemurafenib。

- 高血糖症

副作用	處理
有糖尿病病史的病人在接受治療（作為單藥或與 trametinib 聯合用藥）時可能會出現高血糖症。	可能需要啟動或優化胰島素或口服降糖藥治療。監測基準的血糖值，並根據臨床需要對預先存在糖尿病或高血糖症的患者進行監測。

- 葡萄膜炎，包括虹膜炎和虹膜睫狀體炎：使用 vemurafenib 與單用或與 trametinib 聯合使用時會發生葡萄膜炎，包括虹膜炎和虹膜睫狀體炎；用局部眼科類固醇和散瞳劑處理（同時繼續使用 dabrafenib）。監測葡萄膜炎的症狀（例如，眼痛、畏光、視力改變）。

副作用	處理
如果輕度或中度葡萄膜炎對局部眼部治療（或嚴重葡萄膜炎）沒有反應，則中斷 vemurafenib 治療 6 週。	如果在治療中斷後 6 週內改善至 ≤ 1 級，則以相同或更低劑量恢復 vemurafenib。如果沒有改善，或持續時間超過 6 週的 2 級或更高級別葡萄膜炎，永久停用 vemurafenib。
2 級或 3 級視網膜色素上皮脫離 (RPED)。脫離可以是雙側和多灶性的，並且發生在中央黃斑區或視網膜的其他地方。如果視力喪失或其他視覺障礙，應立即（24 小時內）轉診進行眼科評估。RPED 不需要調整 vemurafenib 劑量。	不需要調整 vemurafenib 劑量。（視網膜靜脈阻塞。可能需要調整 trametinib。在聯合治療期間應定期進行眼科檢查（包括視網膜評估）。

- 肺毒性

副作用	處理
間質性肺病或肺炎	不需要調整 vemurafenib 的劑量。

- 靜脈血栓：當 vemurafenib 與 trametinib 聯合使用時，可能會（罕見）發生靜脈血栓，例如深靜脈血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE)（一些致命）。出現 DVT 或 PE 症狀（呼吸困難、胸痛、手臂/腿部腫脹）的病人應立即就醫。

副作用	處理
臨床症狀：輕微。對於無併發症的 DVT 或 PE。	不需要改變 vemurafenib 的劑量。對於危及生命的 PE，永久停用。

➤ 其他毒性

副作用	處理
臨床症狀：輕微	不需要改變 vemurafenib 的劑量。
無法耐受的 2 級或任何 3 級毒性	中斷 vemurafenib 治療直至消退至 ≤ 1 級；以較低劑量恢復 vemurafenib。如果治療中斷後毒性沒有改善，永久停用 vemurafenib。
4 級毒性（首次發生）	中斷 vemurafenib 治療直至緩解至 ≤ 1 級；以較低劑量恢復 vemurafenib 或永久停藥。
4 級毒性（減量後復發）	永久停用 vemurafenib。
新的原發性非皮膚惡性腫瘤（RAS 突變陽性）。	永久停用 vemurafenib。
惡性皮膚腫瘤：在單藥 vemurafenib 治療期間觀察到皮膚鱗狀細胞癌(cuSCC)和角化棘皮瘤以及新的原發性黑色素瘤，與臨床試驗中的對照治療相比，增加了發生率。當與 trametinib 聯合使用時，報告了 cuSCC（包括角化棘皮瘤）。基底細胞癌(BCC)也可能在聯合或單藥治療中發生。	應在開始治療前、治療期間每 2 個月以及停藥後 6 個月內進行皮膚病學評估。單一使用和聯合治療非皮膚惡性腫瘤的病例報告；監測非皮膚惡性腫瘤的症狀。如果發生 RAS 突變陽性非皮膚惡性腫瘤，應永久停用達拉非尼（如果聯合使用，則不需要降低 trametinib 的劑量）。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP2C8 (major), CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Induces CYP2C9 (weak), CYP3A4 (moderate)

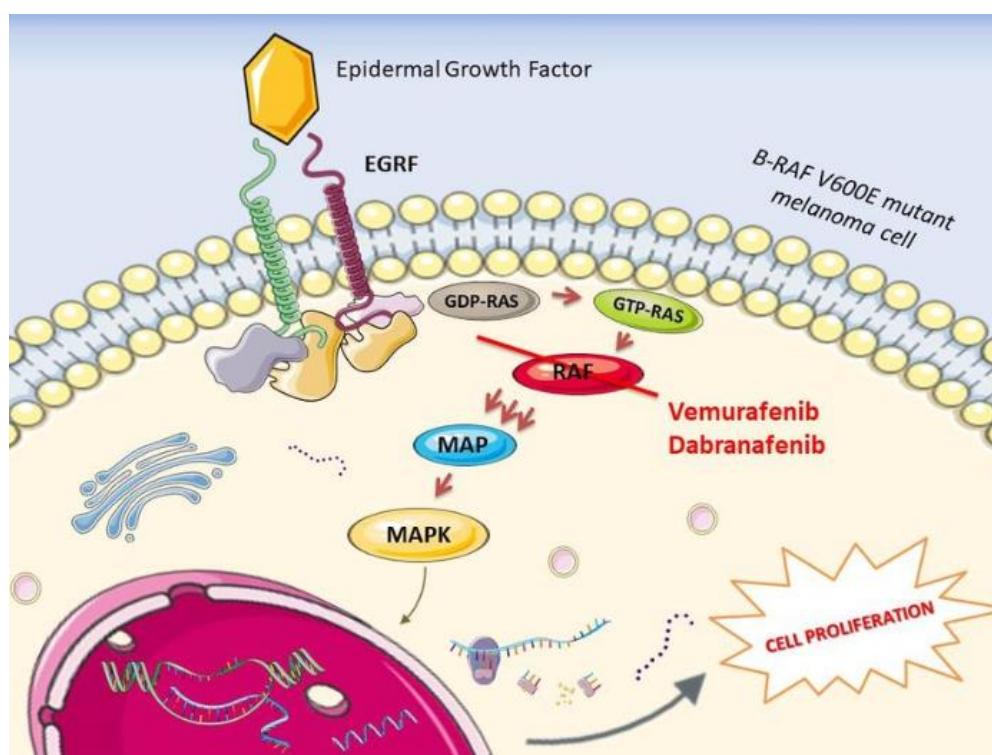
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

1. 監控醫囑遵從性。
2. 治療前檢驗血清葡萄糖（尤其是對於糖尿病或高血糖症的病人）
3. 電解質、腎功能、妊娠狀態。
4. 在開始前、治療期間每 2 個月以及停藥後 6 個月內進行皮膚病學評估，以評估新的皮膚惡性腫瘤。
5. 監測發熱的藥物反應和感染症狀；包括：葡萄膜炎症狀（例如，眼痛、畏光、視力改變）。
6. 皮膚毒性（包括嚴重的皮膚不良反應）和非皮膚惡性腫瘤的症狀。
7. 對於接受 trametinib 聯合治療的病人：肝功能；CBC（基準值和治療期間的定期）；在基準值、治療開始後 1 個月，然後每隔 2 至 3 個月評估左心室射出分率（通過心臟超音波或多頻道心室功能掃描）
8. 監測出血、靜脈血栓栓塞、間質性肺病和視網膜色素上皮脫離 (RPED) 或視網膜靜脈阻塞症狀。
9. 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

Vemurafenib selectively inhibits some mutated forms of the protein kinase B-raf (BRAF). BRAF V600 mutations result in constitutive activation of the BRAF pathway; through BRAF inhibition, vemurafenib inhibits tumor cell growth. The combination of vemurafenib and trametinib allows for greater inhibition of the MAPK pathway, resulting in BRAF V600E melanoma cell death (Flaherty 2012). Vemurafenib plus trametinib has been reported to synergistically inhibit cell growth in lung cancer cell lines which are BRAF V600E-mutant (Planchard 2016).



藥師小叮嚀

1. 口服：飯前至少 1 小時或飯後 2 小時口服；劑量應相隔約 12 小時。不要打開、壓碎或打破膠囊。當與 trametinib 聯合給藥時，每天在同一時間服用每日一次劑量的 trametinib，同時服用早晨或晚間劑量的 dabrafenib。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. 食物交互作用高脂肪餐會減少藥物吸收，減少高脂肪餐（約 1,000 卡路里；58 至 75 克脂肪）。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 注意與觀察皮膚變化。
5. 如果發燒 38.5°C 至 40°C，先暫時停藥，醫師會調降劑量。
6. 眼痛、畏光、視力改變，請盡速就醫。
7. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥兩周後才可進行哺乳。
8. 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（男性兩週；女性兩週）應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 如果有感到自己胸悶、走路會喘，請盡速就醫。
10. 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。
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：肝腎功能、定期監測心臟超音波、電解質、皮膚、定期視力檢查。