

艾瑞莎 膜衣錠 250 公絲

IRESSA Film-Coated Tablets 250 mg

衛署藥輸字第 023808 號

本藥須由醫師處方使用

產品描述：

棕色，圓形，兩面凸出，膜衣錠劑，一側壓印有"IRESSA 250"，另一側空白。
每一錠劑中含有 250mg 之 gefitinib。

適應症：

IRESSA 限於單獨使用於先前已使用過 Platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

用法用量：

IRESSA 之劑量為 250mg 錠劑，口服，每天一次，可空腹或與食物併用。

錠劑可於半杯飲用水(非碳酸類)中崩散，不應使用其他液體。將錠劑放入水中，不要壓碎，攪拌直到錠劑崩散(約 10 分鐘)後，立即喝下此溶液，再以半杯水沖洗杯緣並喝下。另外，此溶液也可用鼻胃管餵食。

IRESSA 並不建議供兒童或青少年使用，因尚未對此族群進行安全性及有效性之研究。

無論患者之年齡、體重、性別、種族或腎功能狀況如何，或患者因肝臟之轉移而有中度至重度之肝功能受損，均無須調整劑量。

劑量調整：若病人對藥物引起之腹瀉或皮膚不良反應，難以耐受時，可藉著短期地中斷治療（直到 14 天）來解決，其後再以 250mg 之劑量重新開始。

禁忌症：

禁用於已知對此藥品之有效成分或任何組成會嚴重過敏之患者。

使用時特別警告及注意事項

服用 Iressa 之患者，曾發生少見之間質性肺病，其可能係急性發作，有些患者因而致命（參閱「可能之不良反應」章節）。患者若同時合併有自發性肺臟纖維化/間質性肺炎/塵肺症/輻射性肺炎/藥物引起之肺炎時，在此種情況下其死亡率會增加。如果患者出現呼吸症狀之惡化，如呼吸困難、咳嗽及發燒時，應停止用 Iressa 治療，並立即著手調查。當確認是間質性肺病時，應停用 Iressa，並給患者適當之治療。

曾發現無症狀之肝臟轉氨酶上升（參閱「可能之不良反應」章節）。因此，建議定期檢查肝功能。對肝臟轉氨酶輕度至中度上升者，使用 IRESSA 應特別謹慎。若變化較嚴重時，應考慮停藥。

會誘發 CYP3A4 活性之物質可能會促進代謝且降低血漿中 gefitinib 之濃度。因此，與 CYP3A4 誘發物質（如 phenytoin、carbamazepine、rifampicin、巴比妥類或 St John's 草）併用時，可能會降低效力（參閱「與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用」章節）。

有報告指出：服用 warfarin 患者，有些發生國際標準化比值(INR)上升及/或出血（參閱「可能之不良反應」章節）。服用 warfarin 之患者，應定期檢查凝血酵素原時間(PT)或 INR 之變化。

會使胃酸之 pH 值持續上升之藥物，可能會降低血漿中 gefitinib 之濃度，並因而降低其效力（參閱「與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用」及「藥動學性質」章節）。

應教育患者在發生下列狀況時，應立即尋求醫療上之協助：

- 任何眼部症狀。
- 嚴重或持續之腹瀉、噁心、嘔吐或食慾缺乏。

這些症狀應依臨床上之需要來處理（參閱「可能之不良反應」章節）。

亦請參閱「懷孕及哺乳」及「對駕駛及操作機器之影響」章節。

在第二期臨床試驗資料中，IRESSA 及 vinorelbine 曾一起併用，資料顯示 IRESSA 可能會使 vinorelbine 噬中性白血球減少的現象惡化。

與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用

體外研究顯示 gefitinib 主要係經由 CYP3A4 代謝。

健康志願者併用 rifampicin(強效的 3A4 誘導劑)時，其 gefitinib 之 AUC 平均值，比未併用 rifampicin 者降低達 83% (參閱「警告及注意事項」章節)。

健康志願者併用 itraconazole (為 CYP3A4 抑制劑) 時，其 gefitinib 之 AUC 平均值，比未併用者增加達 80%。此種增加在臨床上可能有其影響，因為不良反應的發生與劑量及藥物有關。

會使胃液 pH 值顯著持續上升 (≥ 5) 之藥物，會導致 gefitinib 之 AUC 平均值，降低達 47% (參閱「警告及注意事項」及「藥動學性質」章節)。

懷孕及哺乳：

IRESSA 並無在懷孕或哺乳婦女使用之資料。動物實驗顯示有生殖毒性；動物實驗亦指出 gefitinib 及其部分代謝產物會進入鼠類之乳汁之中 (參閱「臨床前安全性研究中與處方醫師有關之資訊」章節)。

育齡婦女應告知避免懷孕，而哺乳婦女應建議其在接受 IRESSA 治療期間，必須停止哺乳。

對駕駛及機器操作能力之影響：

在接受 IRESSA 治療期間，曾有衰弱之現象；曾有此症狀之患者駕駛及機器操作時，應細心監看。

可能之不良反應：

最常報告之藥物不良反應，發生於 20% 以上之患者，包括腹瀉、皮疹、皮癢、皮膚乾燥及面皰。不良反應通常發生於治療之第一個月，且通常為可逆性。約有 8% 之患者有嚴重之 ADR (共同毒性標準(Common Toxicity Criteria, CTC) 第 3 或 4 級)。不過僅有 1% 之患者因為 ADR 而停止治療。

曾發現之 ADR 摘要如下：

易見(>10%)	消化道： 皮膚及附屬器官：	腹瀉：多為輕度本質（CTC 第 1 級），中度（CTC 第 2 級）則較少見，有極少件之案例為重度（CTC 第 3 級）腹瀉合併脫水。 皮膚反應：多為輕度或中度（CTC 第 1 或 2 級）紅斑性膿皰疹，部分呈現癢及乾燥。
常見(>1-≤10%)	消化道： 血液及淋巴： 代謝及營養： 皮膚及附屬物： 呼吸道： 全身： 眼睛：	嘔吐：多為輕度或中度（CTC 第 1 或 2 級） 噁心：多為輕度或中度（CTC 第 1 或 2 級） 口腔炎：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。 脫水：續發於腹瀉、噁心、嘔吐或食慾缺乏。 出血，如鼻出血及血尿。 肝功能異常：多為無症狀之轉氨基酵素上升（CTC 第 1 或 2 級） 指甲異常。 脫髮症。 間質性肺病，常為嚴重性(CTC 第 3-4 級)*。 曾有導致致命之案例。 衰弱：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。 結膜炎及瞼緣炎：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。
少見(>0.1-≤1%)	血液及淋巴： 眼睛：	服用 warfarin 患者，有些發生國際標準化比值(INR)上升及/或出血。 角膜糜爛：可逆性，且有時與睫毛雜亂有關。
罕見(>0.01-≤0.1%)	消化道：	胰臟炎。
非常罕見(<0.01%)	皮膚及附屬器官：	過敏反應，包括血管神經性水腫、蕁麻疹。 孤立性個案報告：毒性表皮壞死及多形性紅斑。

*在全世界之臨床研究、擴大性/恩慈療法之使用、及上市後（只有日本）之使用中，共有 66000 位左右之患者接受過 IRESSA，在日本以外地區之總發生率為 0.3%（39000 位患者使用），日本地區則為 2%（27000 位患者使用），即亞洲人種之間質性肺病發生率較高。

使用過量：

IRESSA 藥物過量時，並無專一性之療法；且藥物過量可能發生之症狀，亦尚未確立。然而，在第一階段臨床研究中，有少數患者曾已每日高達 1000mg 之劑量治療。發現有些不良反應之發生頻率及嚴重度會增加，主為腹瀉及皮疹為主。

與藥物過量有關之不良反應，應給予症狀療法。尤其是嚴重腹瀉應給予適當之處理。

藥理學性質

藥效學性質：

Gefitinib 為表皮生長因子接受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪胺酸激酶酵素(tyrosine kinase)之專一性抑制劑，通常表現於上皮細胞源頭之人類實體腫瘤。抑制 EGFR 酪胺酸激酶酵素之活性，便抑制了腫瘤之生長、轉移及血管增生，並促進癌細胞之脫離。

在活體實驗中，將多種人體腫瘤衍生之培養細胞，異種移植至裸鼠後，gefitinib 能大範圍地抑制腫瘤之生長，並加強化學治療、放射性治療及荷爾蒙治療之抗腫瘤活性。

在 IRESSA 之臨床研究中，已顯示出其對罹患局部性已惡化或已轉移之 NSCLC 患者，有實質之抗腫瘤活性，且改善與疾病相關之症狀。

藥動學性質：

在靜脈給藥後，gefitinib 迅速地由血中清除，廣泛地分布於體內，排除半衰期之平均值為 48 小時。癌症患者口服後，吸收較慢，其排除半衰期為 41 小時。Gefitinib 每日給藥 1 次，會造成 2-8 倍的蓄積，在 7-10 次劑量之後，可達到血中穩定狀態濃度。造成在穩定狀態下，於 24 小時給藥間隔中，血漿中之藥物濃度通常會維持在 2-3 倍的濃度變化範圍之內。

吸收：

IRESSA 在口服後，gefitinib 在血漿中之最高濃度，通常發生於在給藥後 3-7 小時。癌症患者之絕對生體可用率，平均為 59%。食物對 gefitinib 之暴露量(exposure)並無顯著之影響。然在一項研究中，健康志願者之胃液酸鹼度維持在 5 以上時，gefitinib 之暴露量降低達 47%（參閱「警告及注意事項」及「與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用」章節）。

分布：

在穩定態濃度下，gefitinib 分布體積之平均值為 1400L，表示其廣泛地進入組織之內。其與血漿蛋白結合率約為 90%；Gefitinib 主要與血清中之白蛋白及 α_1 -酸性糖蛋白結合。

代謝：

由體外實驗之資料顯示：在 P450 異酵素中，主要是 CYP3A4 參予了 gefitinib 之氧化性代謝。

由體外實驗顯示出 gefitinib 對 CYP2D6 有一定程度之抑制作用。在臨床研究中，將 gefitinib 與 metoprolol(為 CYP2D6 之受質)同時給予患者後，導致 metoprolol 之暴露量小幅增加(35%)，一般認為對臨床上並無重大之影響。

在動物實驗中，Gefitinib 並無誘導酵素之作用；且對任何其他細胞色素 P450 酵素，並無顯著之抑制作用（體外實驗）。

Gefitinib 之代謝中，其生體轉化已鑑定出三個位置：包括 N-propylmorpholino 基團之代謝、quinazoline 甲氧基取代物之去甲基作用，及鹵化苯基團之去氟化作用。

在人類血漿中所鑑定出的主要代謝物為 o-desmethyl gefitinib，其對 EGFR 刺激細胞生長之抑制能力，比 gefitinib 低 14 倍，因此對 gefitinib 之臨床活性，並無顯著之影響。

排除：

Gefitinib 之血漿總清除率約為 500 公撮/分。主經由糞便排出，其經由腎臟排出之藥物及代謝產物，比投予劑量之 4%還低。

特定族群：

依據族群分析的結果，預期之穩定態最低濃度，與患者之年齡、體重、性別、種族或肌氨酸酐清除率之間，並無顯著關係存在。

Gefitinib 在臨床研究中，已於 41 位罹患固態腫瘤，且肝功能呈現正常、中度或因肝臟之轉移而肝功能重度不良之患者中，進行過評估。結果顯示每日給予 250mg 之 IRESSA 下，至血中穩定狀態所需之時間、血漿總清除率、及穩定狀態下之暴露量【C_{maxss}（穩定狀態之最高濃度）、AUC_{24ss}（穩定狀態 24 小時內之曲線下面積）】在肝功能正常及中度不良之兩組患者中，均非常相近。4 位因肝臟之轉移而肝功能重度不良患者之數據顯示，其在穩定狀態下之暴露量也與肝功能正常者相似。IRESSA 尚未於因肝硬化或肝炎所致之肝功能不良患者中進行研究。

臨床前安全性研究中與處方醫師有關之資訊：

Gefitinib 顯示出其並無導致基因毒性之可能性。

如同對 gefitinib 藥理活性之期待一樣，在每天每公斤 20mg 之劑量下，雌性大鼠之生殖力會降低。在其器官形成期間，以較高之劑量（每天每公斤 30mg），對大鼠胚胎之發育並無影響；然而在兔子，每天每公斤 20mg 之劑量（及更高之劑量）。此化合物並不會導致這兩種動物之畸形。以每天每公斤 20mg 之劑量，在懷孕至生產之期間給藥時，會使幼胎之存活率下降（參閱「懷孕及哺乳」章節）。產後 14 天之老鼠，口服給予以碳-14 標示之 gefitinib，結果乳汁中放射性活性之濃度，比血液中還要高（參閱「懷孕及哺乳」章節）。

由非臨床研究（體外）之資料顯示：gefitinib 對心臟動作電位再極化之程序（如 QT 間距），有抑制之可能性存在。此發現對臨床之意義，目前尚未清楚。

Gefitinib 之致癌性研究，目前尚未進行。

藥劑學項目：

貯存時注意事項：

貯存於 30°C 以下。

架儲期：

請參閱外包裝上之有效期限。

包裝規格：

請參閱外包裝上之包裝規格。

本版修定日期：

2004 年 8 月。

01/JD/TW/ONC.000-174-737.5.0

本註冊商標屬 AstraZeneca 集團之財產。

製造廠：

AstraZeneca UK Limited
Silk Road, Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA England

包裝廠：

AstraZeneca Pty. Ltd.

10-14 Khartoum Road, North Ryde, New South Wales, 2113, Australia

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

電話：(02)23782390