

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 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。

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，曾發生間質性肺病(ILD)，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。

在一項日本之藥物流行病學研究中（參閱「可能之不良反應」章節），追蹤 3159 位非小細胞性肺癌病患在接受 Iressa 或化學治療 12 週後，其後所產生會發展成間質性肺病(ILD)（不論該病患為接受 Iressa 或是化學治療者）之危險因子被定義如下：抽煙、表現狀態差(PS 2)、電腦斷層掃描下正常肺部覆蓋範圍 50%、近期內被診斷為非小細胞性肺癌（< 6 個月）之前已存在有間質性肺炎、年紀較大（ 55 歲）並存在有心臟疾病。

曾發現肝臟轉氨酶上升（參閱「可能之不良反應」章節）之狀況，但鮮少造成肝炎。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。

在一項以 IRESSA 及放射治療於新診斷出腦幹神經膠質瘤（brain stem glioma）或不完全切除大腦天幕上惡性神經膠質瘤（incompletely resected supratentorial malignant glioma）之幼兒病患的第一、二期試驗中，45 位收案病患中有 4 例（其中 1 例為致命性）出現中樞神經出血的現象。另一個中樞神經出血的例子出現在一位罹患室管膜瘤（ependymoma）單獨以 IRESSA 治療的兒童。在接受 IRESSA 治療之非小細胞性肺癌之成人病患中，並未發現有證據顯示任何腦出血增加的風險。

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，包括腹瀉及皮膚方面的反應（包括皮疹、面皰、皮膚乾燥及皮癢）。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）。大約有 3%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：	<ul style="list-style-type: none"> ● 腹瀉：多為輕或中度本質（CTC 第 1 或 2 級），重度（CTC 第 3 或 4 級）則較少見。 ● 噁心：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。 ● 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： 全身： 眼睛：	<ul style="list-style-type: none"> ● 嘔吐：多為輕度或中度（CTC 第 1 或 2 級） ● 食慾缺乏：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。 ● 口乾*：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。 ● 出血，如鼻出血及血尿。 ● 肝功能異常：多為輕或中度之轉氨基酵素上升（CTC 第 1 或 2 級） ● 無症狀之血中肌酸酐實驗室數值上升。 ● 指甲異常。 ● 脫髮症。 ● 衰弱：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。 ● 發燒。 ● 結膜炎、瞼緣炎及乾眼症*：多為輕度本質（CTC 第 1 級）。

少見(>0.1-1%)	血液及淋巴： 眼睛： 呼吸道：	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 間質性肺病，常為嚴重性(CTC 第 3-4 級)。曾有導致致命之案例。
罕見(>0.01-0.1%)	消化道：	<ul style="list-style-type: none"> ● 胰臟炎。 ● 肝炎。
非常罕見(<0.01%)	皮膚及附屬器官：	<ul style="list-style-type: none"> ● 過敏反應，包括血管神經性水腫、蕁麻疹。 ● 毒性表皮壞死、史蒂文生強生症 (Stevens Johnson syndrome) 及多形性紅斑。

*此項反應的發生可能合併其他 IRESSA 所引起的乾燥症狀（主要為皮膚的反應）。

根據全球臨床試驗的資料，在擴大性（expanded access）/恩慈療法之使用（compassionate use）以及上市後之使用中，預估間質性肺病（ILD）在日本以外地區之總發生率為大約 0.3%，而在日本地區則為大約 3%。

在一項 phase III 雙盲臨床試驗中（1692 位病患），比較 IRESSA 加上最佳支持性照護（BSC）以及安慰劑加上最佳支持性照護（BSC）使用於先前已接受過 1 或 2 個化學療程而對於最近一次療程有抵抗性或不耐受之晚期非小細胞肺癌病患，其間質性肺病（ILD）之總發生率為相似的，在兩個治療組皆為約 1%。大部分發生間質性肺病（ILD）的病患為東方人種，且在這些接受 IRESSA 治療之東方人種中，比較接受 IRESSA 治療及接受安慰劑治療之病患，其間質性肺病（ILD）的發生率是相似的，分別各為約 3%及 4%。其中一例為致命性案例，此案例發生於接受安慰劑治療之病患。

在一項日本執行之上市後監視研究中（3350 位病患），間質性肺病（ILD）在接受 IRESSA 治療之病患的通報率為 5.8%。

在一項日本之藥物流行病學研究中（參閱「警告及注意事項」章節），追蹤罹患非小細胞肺癌之病患為期 12 週，其間質性肺病（ILD）累積起來的發生率在接受 Iressa 治療的病患組為 4.0%，而在接受化學治療的病患組為 2.1%；若以接受 Iressa 治療的病患組比上接受化學治療的病患組，其發展成間質性肺病(ILD)之校正勝算比（OR）為 3.2（95%信賴區間（CI）1.9 – 5.4）。在治療的前四週，

接受 Iressa 治療的病患組明顯地比接受化學治療的病患組有增加間質性肺病 (ILD) 的危險性 (校正勝算比為 3.8 ; 95% CI 1.9 – 7.7) ; 但在之後其相對危險性就較低 (校正勝算比為 2.5 ; 95% CI 1.1 – 5.8) 。

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(酪氨酸激酶)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 phase II 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。

在 IRESSA 之 phase III 雙盲臨床試驗中，比較 IRESSA 與安慰劑之療效，使用於已接受過 1 或 2 個療程之化學治療但仍惡化之非小細胞肺癌之病患，發現 IRESSA 在整體族群中 (HR 0.89, CI 0.77-1.02, p=0.09, gefitinib 及安慰劑之中位數分別為 5.6 個月及 5.1 個月) 或是為腺癌之病患中 (HR 0.84, CI 0.68-1.03, p=0.09, gefitinib 及安慰劑之中位數分別為 6.3 個月及 5.4 個月) 並沒有顯著的延長存活率。已計劃的次族群分析顯示，比較 IRESSA 與安慰劑之療效，IRESSA 在東方人種 (HR=0.66, CI 0.48-0.91, p=0.01, 中位數為 9.5 個月及 5.5 個月) 以及從未吸煙的患者 (HR=0.67, CI 0.49-0.92, p=0.01, 中位數為 8.9 個月及 6.1 個月) 有統計上顯著意義的增加存活率。

分析 EGFR 之基因拷貝數 (gene copy number) ，以 IRESSA 與安慰劑來做比較，其資料顯示基因拷貝數 (gene copy number) 較高之病患比基因拷貝數 (gene

copy number) 低的病患較大的存活療效 (interaction p-value=0.0448)。基因拷貝數 (gene copy number) 高之病患，其 IRESSA 對安慰劑之風險率為 0.61 (N=114, 95% CI 0.36-1.04, p=0.067)，而基因拷貝數 (gene copy number) 低之病患其風險率為 1.16 (N=256, 95% CI 0.81-1.64, p=0.42)。對於那些未測量 EGFR 之基因拷貝數 (gene copy number) 的病患 (N=1322, HR=0.85, CI 0.73-0.99, p=0.032)，其風險率如同預期中與整體研究族群相似。分析 EGFR 之基因拷貝數 (gene copy number) 是以螢光染色體原位雜交技術 (fluorescence in situ hybridisation)，使用儀器 LSI EGFR SpectrumOrange / CEP 7 SpectrumGreen probe 所測得。病患腫瘤若有染色體多倍體 (40%細胞出現 4 copies) 或基因放大的現象 (出現緊湊之 EGFR 基因簇且每個細胞其基因/染色體之比率 2，或是有 10%分析的細胞中，每個細胞之 EGFR 都有 15 copies)。

分析 EGFR 蛋白表現之資料顯示，比較 IRESSA 及安慰劑，EGFR 陽性之病患 (N=264, HR=0.77; CI 0.56-1.08, p=0.13) 比 EGFR 陰性之病患 (N=115, HR=1.57; CI 0.86-2.87, p=0.14) 有較好的存活結果，雖然這些次組分析並非統計上有顯著意義的。大多數病患之 EGFR 狀態並沒有被檢測。對於那些 EGFR 狀態未被檢測的病患 (N=1313, HR=0.84; CI 0.73-0.98, p=0.03)，其 HR 值與在整體族群研究中如同預期是相似的。陽性 EGFR 表現被定義為以 DAKO EGFR pharmDx™ 試劑做細胞染色染 EGFR，與 EGFR pharmDx™ 試劑操作說明書上所詳述之 1%相比，至少要有 10%被染色。

分析 EGFR 基因突變的資料顯示有 EGFR 基因突變之病患比沒有 EGFR 基因突變之病患較高的反應率，且這些病患多為女性、不曾抽煙者或為腺癌病患。然而，並沒有足夠的資料足以有意義地評估存活率。

從整體試驗資料看來，最有可能因為接受 IRESSA 治療而從中獲得存活率之益處者為東方人種之患者、不曾吸煙的患者或是有高 EGFR 基因拷貝數 (gene copy number) 之患者。從這些資料可看出最不可能從 IRESSA 治療中獲得存活獲益的為有低 EGFR 基因拷貝數 (gene copy number) 或 EGRF 負表現之患者。

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。已有五種代謝物自糞便萃取物中被完全鑑定出，最主要的成分為 O-desmethyl gefitinib，雖然此一成分只負責了藥物劑量的 14%。

在人類血漿中已有 8 種代謝物被完全鑑定出來。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，且對老鼠腫瘤細胞生長並無抑制作用，因此認為其不太可能對 gefitinib 之臨床活性有影響。

從體外試驗顯示，O-desmethyl gefitinib 是經由 CYP2D6 代謝而生成。在一項做於健康志願者的臨床試驗，根據 CYP2D6 的基因型狀態，評估 CYP2D6 在代謝清除 gefitinib 上所扮演的角色。在代謝較差的受試者，O-desmethyl gefitinib 的生成未達可測量的量。Gefitinib 暴露量從代謝好的到代謝差的受試群其範圍廣且

有重疊，但在代謝較差的受試群，gefitinib 的平均暴露量較高且達兩倍。一些 CYP2D6 不活化的受試者可能達到較高的平均暴露量，此一現象可能為臨床相關的，因為不良反應是與藥物劑量及暴露量相關的。

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：

依據族群分析癌症病患的結果，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。

在一項 phase I、open-label 的研究中，以單劑量 gefitinib 250mg 投予因肝硬化（依據 Child-Pugh 分級）而導致之輕、中或重度肝功能損傷之患者，與健康之控制組比較，所有肝功能損傷之受試群皆有較高的暴露量。在中度及重度肝功能損傷之患者觀察到平均有 3.1 倍 gefitinib 暴露量的增加。所有受試之病患皆無癌症，但都有肝硬化且有些患者有肝炎。此一暴露量增加的現象可能為臨床相關的，因為不良反應是與藥物劑量及 gefitinib 暴露量相關的。

Gefitinib 在臨床研究中，已於 41 位罹患固態腫瘤，且肝功能呈現正常或因肝臟之轉移而肝功能中、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_{max}ss（穩定狀態之最高濃度）AUC₂₄ss（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。

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。

由一個歷時兩年、作用於大鼠（rat）之致癌性之研究結果顯示，同時在雄鼠及雌鼠發現少數但統計上有意義之增加肝細胞腺瘤發生率；而在高劑量時（10mg/kg/day）在雌鼠發現少數但統計上有意義之增加腸系膜淋巴結血管瘤發生率。同樣增加肝細胞腺瘤發生率的情形也發生在另一項歷時兩年、作用於小鼠（mice）之致癌性之研究，給予雄鼠 50mg/kg/day 之劑量發現有小量增加其發生率，而當以 90mg/kg/day 高劑量給予時（自第 22 禮拜、從劑量 125mg/kg/day 開始遞減），同時在雄鼠、雌鼠發現有小量增加其發生率。此作用在雌鼠有達到統計上顯著意義，但並非雄鼠。此發現對臨床之意義，目前尚未清楚。

藥劑學項目：

貯存時注意事項：

貯存於 30 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：

2007 年 4 月。

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