
泰嘉錠 250 毫克 膜衣錠

TYKERB™

LAPATINIB DITOSYLATE MONOHYDRATE

【定性及定量組成】

Lapatinib ditosylate monohydrate 250 毫克。

250 毫克錠劑

Lapatinib ditosylate monohydrate 250 毫克錠劑為一橢圓形、兩面凸起的膜衣錠，一面無任何花紋，另一面則刻有 GS XJG 的字樣。

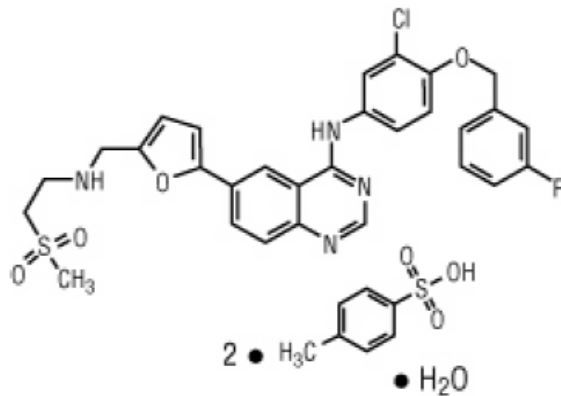
每錠 250 毫克錠劑含有 405 毫克的 lapatinib ditosylate monohydrate，相當於 250 毫克的游離態 lapatinib。

【劑型】

膜衣錠

【描述】

Lapatinib 是一個小分子而且是屬於4-anilinoquinazoline分類中一員之激酶抑制劑。其以單水化合物之 ditosylate 鹽類呈現，化學式為N-(3-chloro-4-[(3-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)-6-[5-([2-(methylsulfonyl)ethyl]amino)methyl]-2-furanyl]-4-quinazolinamine bis(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate，分子式為C₂₉H₂₆ClFN₄O₄S(C₇H₈O₃S)₂ H₂O，分子量為943.5。其結構式為：



Lapatinib 為黃色固體，在 25°C 時其於水的溶解度為 0.007 mg/mL 而在 0.1N HCl 為 0.001mg/mL。

每個250毫克的Tykerb錠劑含有405毫克的lapatinib ditosylate monohydrate，或是等同於398 毫克的 lapatinib ditosylate或是250 毫克的 lapatinib free base。

【臨床特性】

適應症

在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2+/neu (ErbB2+) 過度表現之現象並且先前曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期乳癌患者或轉移性乳癌患者(參見臨床研究)。

劑量與用法

TYKERB的起始治療僅可由有使用抗癌藥物經驗的醫師來進行。

在開始治療之前，必須先評估左心室射出分率(LVEF)，藉以確定LVEF的基礎值在公認的正常範圍之內(參見警語和注意事項)。在使用TYKERB治療期間，應繼續監測LVEF，藉以確定LVEF並未下降至低於公認正常範圍之下限的程度(參見延後投藥與降低劑量－心臟事件)。

TYKERB應與capecitabine併用。

TYKERB的建議劑量為連續每日服用一次 1250 毫克(即 5 錠)。TYKERB應於進食前至少 1 小時或進食後至少 1 小時服用(參見 交互作用 和 藥物動力學－吸收)。

漏服的劑量不可再服，而應於下一個預訂的每日服藥時間重新開始服藥(參見過量)。

Capecitabine的建議劑量為 2000 mg/m²/day，並應於 21 天治療週期的第 1-14 天將每日劑量分成 2 劑、間隔 12 小時服用 1 劑(參見臨床研究)。Capecitabine應與食物併服或於進食後 30 分鐘內服用。

延後投藥與降低劑量

心臟事件(參見警語和注意事項)

患者如果出現和LVEF降低有關的NCI CTCAE（(美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）第 3 級症狀，或其LVEF下降至低於公認正常範圍之下限的程度時，即應停用TYKERB。在至少 2 週之後，如果LVEF恢復至正常值，患者也沒有任何症狀，得以較低的劑量(1000 mg/day)重新開始使用TYKERB。現有的資料顯示，LVEF降低的反應多半出現於開始治療後的最初 9 週期間，不過，目前關於長期用藥的資料相當有限。

間質性肺疾/肺炎(參見警語和注意事項、副作用)

當病人出現間質性肺疾/肺炎之肺部症狀且其NCI CTCAE為第 3 級症狀或更高，則必須終止使用TYKERB。

其它毒性

當患者出現高於或等於NCI CTCAE中之第 2 級的毒性反應時，可能必須考慮終止或暫停使用TYKERB。當毒性反應改善至第 1 級(含)以下時，可以 1250 mg/day的劑量重新開始給藥。如果再度出現毒性反應，則應以更低的劑量(1000 mg/day)重新開始使用TYKERB。

關於 capecitabine 之延後投藥與降低劑量方面的建議，應參閱 capecitabine 之處方資訊中的指示。

國內臨床試驗經驗

國內曾執行TYKERB和capecitabine合併使用之臨床試驗，在 133 位接受治療病患中，9 位須降低TYKERB劑量，其中兩位降低幅度≥50%，須調降capecitabine之病患 53 位，其中 16 位（30%）劑量降低幅度≥50%。

病患族群

- **腎功能損害**

目前並無在嚴重腎功能損害患者使用TYKERB的經驗，不過，由於只有不到 2%的投予劑量(lapatinib及其代謝物)會經由腎臟排除，因此，對腎功能損害的患者，可能不太須要調整TYKERB的劑量(參見藥物動力學 — 特殊病患族群)。

- **肝功能損害**

重度肝功能損害(Child-Pugh等級C)的患者應減少TYKERB之劑量。應考慮將重度肝功能損害患者的劑量調降至每天 750 毫克以預期調整其全身曝藥量(AUC)至正常範圍。然而，目前尚無重度肝功能損害患者使用此調整劑量的臨床資料。

兒童

TYKERB 對小兒病患的安全性與療效尚未獲得確立。

老年人

對 65 歲(含)以上之患者使用 TYKERB 的資料相當有限。在所有參與 TYKERB 與 capecitabine 併用之臨床研究的轉移性乳癌患者中(N=164)，有 15% 為 65 歲(含)以上，並有 1% 為 75 歲(含)以上。在單獨使用 TYKERB 的患者方面(N=307)，有 15% 為 65 歲(含)以上，並有 2% 為 75 歲(含)以上。在 TYKERB 與 capecitabine 合併使用或單獨使用 TYKERB 的安全性方面，這些受試者與較年輕的受試者之間並無任何整體性的差異。在其它已報告的臨床經驗中，並未發現較高齡的患者與較年輕的患者在療效反應方面有差異，但不能排除某些較高齡的患者對藥物較為敏感的可能性。同樣地，在 TYKERB 與 capecitabine 合併使用的有效性方面，也未發現任何和年齡有關的差異。

禁忌症

目前並無任何和TYKERB有關的已知用藥禁忌。

將TYKERB與capecitabine合併投予時，請參閱capecitabine處方資訊中的禁忌症與安全性相關資訊。

警語和注意事項

TYKERB曾被報導和出現左心室射出分率[LVEF]降低有關(參見不良反應)。若病人併有可能會減弱左心室功能之疾病且欲對其投予TYKERB時，應多加小心。所有的患者在開始使用TYKERB治療之前都應先評估LVEF，以確定患者的LVEF基礎值在公認的正常範圍之內。在使用TYKERB治療期間，應繼續監測LVEF，以確定LVEF並未下降至不可接受的程度(參見劑量與用法 — 延後投藥與降低劑量 — 心臟事件，以及臨床研究)。

TYKERB曾被報導與間質性肺疾/肺炎相關(參見不良反應)。當病人的肺部症狀顯示為間質性肺疾/肺炎時應被監測(參見劑量與用法)

使用lapatinib可能發生肝毒性而嚴重肝毒性是罕見的，開始使用本藥及之後每月或是臨床指示所需，應進行肝功能(轉胺酶、膽紅素、鹼性磷酸酶)監控。若肝功能惡化至嚴重，應停止服用lapatinib且病人不應再度服用。其他酪胺酸酶抑制劑亦曾有肝毒性之報告。

對中度或重度肝功能損害的患者處方 TYKERB 時，務必多加小心(參見劑量與用法，以及藥物動力學－特殊病患族群)。

曾有在使用 TYKERB 治療期間出現腹瀉反應(包括嚴重腹瀉)的報告(參見不良反應)。預先使用止瀉劑來控制腹瀉反應是一個相當重要的措施。對嚴重的腹瀉病例，可能必須投予口服或靜脈注射的電解質及水份，並暫停或終止使用 TYKERB 治療(參見劑量與用法－延後投藥與降低劑量－其它毒性)。

因為有增加或減少 lapatinib 曝藥量的風險，分別與 CYP3A4 抑制劑或誘導劑之合併治療應小心謹慎(參見交互作用)。

應避免 Lapatinib 與治療窗口(therapeutic windows)狹窄且為 CYP3A4 或 CYP2C8 之作用受質的藥物同時投予(參見交互作用)。

交互作用

Lapatinib 主要是透過 CYP3A 進行代謝(參見藥物動力學)。因此，這些酵素的抑制劑或誘導劑都可能改變 lapatinib 的藥物動力學表現。當病人須接受併用 CYP3A4 酵素強效抑制劑或強效誘導劑時，應謹慎考慮 lapatinib 的劑量調整。

將lapatinib和已知的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、voriconazole 或葡萄柚汁)同時投予時應謹慎行之，並應嚴密監視臨床反應與不良事件(參見警語和注意事項)。如果病人需同時投予強效CYP3A4抑制劑，基於藥物動力學之研究，應謹慎考慮調降lapatinib劑量至每日500毫克，其預計可調整lapatinib之AUC至無併服抑制劑所觀察到的範圍。然而，目前尚無與強效CYP3A4抑制劑併服而劑量調整之臨床資料。當停止使用強效抑制劑，應先給予約一週之藥物清洗期(washout period)才調升lapatinib劑量至每日1250毫克。

將lapatinib和已知的CYP3A4誘導劑(如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentin、Phenobarbital 或St. John's Wort)同時投予時應謹慎行之，並應嚴密監視臨床反應與不良事件(參見警語和注意事項)。如果病人需同時投予強效CYP3A4誘導劑，基於藥物動力學之研究，應根據病人的耐受能力逐步調升lapatinib的劑量從每日1250毫克至每日4500毫克。其預計可調整lapatinib之AUC至無併服誘導劑所觀察到的範圍。然而，目前尚無與強效CYP3A4誘導劑併服而劑量調整之臨床資料。當停止使用強效誘導劑，應調降lapatinib劑量至每日1250毫克。

體外試驗顯示，在臨床相關濃度下，Lapatinib 會抑制 CYP3A4 與 CYP2C8 的活性。同時投予 TYKERB 和治療窗口(therapeutic windows)狹窄且為 CYP3A4 或 CYP2C8 之作用受質的藥物時，應多加小心(參見警語和注意事項、藥物動力學)。

Lapatinib 是 Pgp 與 BCRP 這兩種運輸蛋白的受質，這些蛋白的誘導劑及抑制劑可能改變 lapatinib 的暴露量 及/或分布(參見藥物動力學)。

Lapatinib 在體外試驗中會抑制運輸蛋白 Pgp、BCRP (Breast cancer resistance protein) 和 OATP1B1，此作用的臨床相關性尚未被評估，但不能排除 lapatinib 影響 Pgp 的受質 (如 digoxin)、BCRP 的受質 (如 topotecan) 和 OATP1B1 的受質 (如 rosuvastatin) 藥物動力學之可能(參見藥物動力學)。

將 TYKERB 和 capecitabine 或 trastuzumab 合併投予並不會使這些藥物(或 capecitabine 的代謝物)或 lapatinib 的藥物動力學表現出現有意義的改變。

Lapatinib 的生體可用率受到食物的影響(參見劑量與用法、藥物動力學)。

懷孕與授乳

生育力

無任何相關資訊

懷孕

對孕婦使用 TYKERB，目前並無任何適當且控制良好的研究，也不確知 TYKERB 對人類懷孕會產生何種影響。只有在預期效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用 TYKERB。對具有生育能力的婦女，應建議其採取適當的避孕措施，並避免於使用 TYKERB 治療期間懷孕。

針對懷孕之大鼠與兔子所進行的研究顯示，TYKERB 並不具致畸性，但在具母體毒性的劑量下會導致輕微的畸形(參見非臨床資訊)。

授乳

目前並不確知 TYKERB 是否會移行進入人類的乳汁。由於許多藥物都會移行進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸 TYKERB 而發生不良反應，因此，建議正在接受 TYKERB 治療的婦女應停止餵哺母乳。

對駕駛及操作機械之能力的影響

目前並無任何研究探討過 TYKERB 對駕駛能力或機械操作能力的影響，也無法從 TYKERB 的藥理學來預測其對此類活動的不利影響。在考慮患者進行需要判斷

力、機動力或認知技巧之活動的能力時，應依據患者的臨床狀態以及 TYKERB 的不良事件概況來進行評估。

不良反應

臨床試驗資料

研究人員曾針對超過 3000 名以上罹患各種癌症的患者評估單獨使用 TYKERB 及將 TYKERB 與其它化學治療藥物合併使用時的安全性，其中並包括 164 位合併使用 TYKERB 與 capecitabine 治療的患者(參見臨床研究)。

發生頻率之分類的慣用表示方式如下：極常見(高於或等於 1/10)、常見(高於或等於 1/100，但低於 1/10)、不常見(高於或等於 1/1000，但低於 1/100)、罕見(高於或等於 1/10,000，但低於 1/1000)、以及極罕見(低於 1/10,000)。

下列不良反應曾在報告中被認定為和 TYKERB 有關：

代謝營養問題	
極常見	厭食
心臟問題	
常見	左心室射出分率降低† (參見劑量與用法 – 延後投藥與降低劑量 – 心臟事件，以及警語和注意事項)
†有近 1%的患者曾通報出現左心室射出分率(LVEF)降低反應，但超過 90%以上的病例未出現任何症狀。在停止使用 TYKERB 治療之後，有 60%之病例的 LVEF 降低反應會消退或有所改善。在接受 TYKERB 單一療法治療的患者中，有近 0.1%曾出現症狀性 LVEF 降低反應。所見症狀包括呼吸困難、心臟衰竭及心悸。所有的事件在停用 TYKERB 之後都會迅速消退。	
呼吸、胸廓、縱隔問題	
不常見	間質性肺疾/肺炎
胃腸道問題	

極常見	腹瀉*，可能會導致脫水‡(參見劑量與用法 – 延後投藥與降低劑量 – 其它毒性，以及警語和注意事項) 噁心 嘔吐
‡大部份的腹瀉事件皆為第 1 或第 2 級的反應。	
肝膽問題	
不常見	高膽紅素血症、肝毒性
皮膚及皮下組織問題	
極常見	皮疹* (包括痤瘡性皮膚炎) (參見劑量與用法 – 延後投藥與降低劑量 – 其它毒性)
全身性症狀及投藥部位	
極常見	疲倦

*這些腹瀉與皮疹症狀通常都屬於低級數的反應，並且不會造成必須停止使用 **TYKERB** 治療的結果。腹瀉對預防性控制措施的反應相當良好(參見警語和注意事項)。大部份的皮疹病例都是暫時性的反應。

下列這些額外的不良反應曾在報告中被認定為和 **TYKERB** 與 capecitabine 合併使用有關，且發生頻率要比單獨使用 capecitabine 時高出 5% 以上。這些數據的評估基礎為 164 位接受這種合併療法治療的患者。

胃腸道問題	
極常見	消化不良
皮膚及皮下組織問題	
極常見	皮膚乾燥

此外，下列這些不良反應也曾在報告中被認定為和 **TYKERB** 與 capecitabine 合併使用有關，但其發生頻率和在單獨使用 capecitabine 之治療組中所見者相當。

胃腸道問題	
極常見	胃炎、便秘、腹痛
皮膚及皮下組織問題	
極常見	掌足紅腫疼痛(Palmar-plantar erythrodysesthesia.)
全身性症狀及投藥部位	
極常見	黏膜發炎
肌肉骨骼及結締組織問題	
極常見	四肢疼痛、背痛
神經系統問題	
常見	頭痛
精神問題	
極常見	失眠

國內曾執行 TYKERB 和 capecitabine 合併使用之臨床試驗，133 位接受治療病患在 8 個月的試驗期間內共有八個病患通報 11 件 SAE，包括：嘔吐(3)，蜂窩組織炎 (2)，腹瀉 (1)，口腔潰瘍 (1)，發燒 (1)，Port-A 感染 (1)，癲癇 (1)，頭痛 (1)。

過量

EGFR (ErbB1)及(或) HER2+/neu (ErbB2+)酪胺酸磷酸化作用受到抑制時，並無任何特定的解毒劑。TYKERB 在臨床試驗中曾使用過的最高口服劑量為每日一次 1800 毫克。

以較高的頻率服用 TYKERB 也會使血中濃度超出臨床試驗中所見的濃度，因此，漏服的劑量不可再服，而應於下一個預訂的每日服藥時間重新開始服藥(參見劑量與用法)。

症狀與徵兆

根據一份報告的記錄，曾有一名患者連續 10 天過量服用 3000 毫克的 TYKERB，並且在第 10 天出現第 3 級的腹瀉及嘔吐症狀。這些症狀在以靜脈輸注的方式補充水份並中斷 TYKERB 與 letrozole 的治療之後便消退了。

治療

TYKERB 主要並非透過腎臟排除，並且會和血漿蛋白高度結合，因此，一般並不認為血液透析可有效促進 TYKERB 的排除。

藥理學特性

藥效學

作用機制

Lapatinib 是一種具有新作用機轉的新型 4-anilinoquinazoline 激酶抑制劑，可對作用於 EGFR (ErbB1) 與 HER2+/neu (ErbB2+) 接受體的細胞內酪胺酸激酶產生強力、可逆轉、且具選擇性的抑制作用 (K_i^{app} 估計值分別為 3nM 與 13nM)，其與這些接受體的分離速率也相當緩慢 (半衰期超過或等於 300 分鐘)。研究發現，此分離速率要比研究中的其它 4-anilinoquinazoline 激酶抑制劑更為緩慢。體外試驗及各種不同動物模型研究的結果顯示，lapatinib 可抑制 ErbB 所誘導的腫瘤細胞生長作用。

除了做為單一治療用藥時所產生的作用之外，一項體外研究也顯示，lapatinib 與 5-FU (capecitabine 的活性代謝物) 合併使用可對試驗中的四種腫瘤細胞株產生加成性的作用。目前並不確知這些體外試驗資料的臨床意義。

研究人員曾針對適應 trastuzumab 作用的細胞株評估 lapatinib 的生長抑制效果。在體外試驗中，lapatinib 對於含有 trastuzumab 之培養基中長期生長的特定乳癌細胞株仍保有明顯的作用活性。這些發現顯示，這兩種針對 HER2+/neu (ErbB2+) 產生作用的藥物之間並不會形成交叉抗藥性。

藥物動力學

吸收

Lapatinib 口服投予後的吸收並不完全，且程度相當多變 (AUC 的變異係數約為 50 至 100%)。在服藥後，藥品血清濃度開始出現的中位數時間值為 0.25 小時 (範圍為 0 至 1.5 小時)。在投予後約 4 小時可達到 lapatinib 的尖峰血中濃度 (C_{max})。每日投予 1250 毫克後所達到的穩定狀態幾何平均 (95% 信賴區間) C_{max} 值為 2.43 (1.57 至 3.77) $\mu\text{g/mL}$ ，而 AUC 值則為 36.2 (23.4 至 56) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 。TYKERB 一日劑量分次投予的

穩定狀態下暴露量（steady state AUC）相較於相同總劑量一日一次投予的暴露量約高兩倍。

和食物併服會升高lapatinib的全身曝藥量（參見劑量與用法、交互作用）。和低脂（5%脂肪[500卡]）或高脂（50%脂肪[1,000卡]）食物併服時，lapatinib的AUC值會分別升高約3倍及4倍（ C_{max} 會高出2.5倍及3倍）。

分佈

Lapatinib會和白蛋白及 α -1 酸糖蛋白高度結合（超過99%）。體外研究顯示，lapatinib乃是BCRP (Breast cancer resistance protein, ABCG1)與p糖蛋白(ABCB1)這兩種載體的受質。體外試驗也顯示，在臨床相關濃度下（ IC_{50} 值低於或等於2.3 μ g/ml），lapatinib可對這些流出載體（efflux transporters）及肝臟吸收載體（hepatic uptake transporters）OATP 1B1產生抑制的作用。目前並不確知這些作用對其它藥物之藥物動力學或其它抗癌藥物之藥理作用的臨床意義。

代謝

Lapatinib會被廣泛地代謝成各種氧化代謝物，主要是透過CYP3A4和CYP3A5進行代謝，並有一小部份是透過CYP2C19和CYP2C8進行代謝，這些代謝物在糞便中都不超過所投與之劑量的14%，或是lapatinib之血中濃度的10%。

體外試驗顯示，在臨床相關濃度下，lapatinib可抑制CYP3A (K_i 為0.6至2.3 μ g/mL)及CYP2C8 (0.3 μ g/mL)的活性。Lapatinib對下列這些人類肝臟微粒體中的酵素並不會產生明顯的抑制作用：CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6或UGT酵素（體外試驗中的 IC_{50} 值超過或等於6.9 μ g/mL）。

在連續7天每天投予兩次200毫克之ketoconazole（一種CYP3A4抑制劑）的健康志願者中，lapatinib的全身曝藥量會升高3.6倍，半衰期會延長1.7倍。

在連續3天每天投予兩次100毫克及其後連續17天每天投予兩次200毫克之carbamazepine（一種CYP3A4誘導劑）的健康志願者中，lapatinib的全身曝藥量會降低約72%。

排除

投予單一劑量之lapatinib後所測得的半衰期會隨劑量增加而延長。在單次臨床劑量下的終半衰期（the terminal phase half-life）為14.2小時。不過，在每日投予lapatinib的情況下，可於6至7天內達到穩定狀態，這表示其有效半衰期為24小時。Lapatinib的排除主要是透過CYP3A4/5的代謝作用。Lapatinib及其代謝物的主要排除途徑為糞便，並有不到2%的劑量（以lapatinib及代謝物的形式）會經由尿液

排出體外。糞便中回收得的 lapatinib 在其口服劑量中所佔之比例的中位數為 27% (範圍為 3 至 67%)。

年齡、性別、種族之影響

尚無研究年齡、性別或種族對 lapatinib 藥物動力學的影響。

特殊病患族群

腎功能損害

目前尚未特別針對腎功能損害的患者或正在進行血液透析的患者研究過 lapatinib 的藥物動力學。不過，由於只有不到 2% 的投予劑量(以未改變之 lapatinib 及代謝物的形式)會經由腎臟排除，因此，腎功能損害不太可能會影響 lapatinib 的藥物動力學。

肝功能損害

研究人員曾針對中度(n=8)或重度(n=4)肝功能損害(Child-Pugh 分數分別為 7-9 或高於 9)的受試者及 8 位健康的對照受試者研究過 lapatinib 的藥物動力學。中度及重度肝功能損害的患者在口服單劑 100 毫克的劑量之後，lapatinib 的全身曝藥量(AUC)會分別升高 14% 與 63%。對肝功能損害患者投予 lapatinib 時應多加小心(參見劑量與用法，以及警語和注意事項)。嚴重肝功能不全之患者應考慮減低劑量。

臨床研究

有一項隨機分組的第 III 期試驗曾評估過將 TYKERB 與 capecitabine 併用於治療乳癌時的療效與安全性。適合參與研究的患者為腫瘤有 HER2+/neu (ErbB2+)過度表現之現象，並且在接受先前的治療(包括 taxanes、anthracyclines 及 trastuzumab)之後仍持續惡化的局部進展性或轉移性乳癌病患。所有的患者在開始使用 TYKERB 治療之前都先經過評估 LVEF(利用心電圖或 MUGA)，藉以確定 LVEF 基礎值在公認的正常範圍之內。在臨床試驗中的 TYKERB 治療期間，每隔八週左右即進行一次 LVEF 監測，藉以確定 LVEF 並未下降至低於公認正常範圍之下限的程度。LVEF 降低的反應多半(超過 60%)出現於開始治療後的最初 9 週期間，不過，目前關於長期用藥的資料相當有限。

患者在隨機分組後分別接受每日一次TYKERB 1250 毫克(連續服藥)加capecitabine (於每 21 天的第 1-14 天投予 2000 mg/m²/day)的治療，或是單獨使用capecitabine (於每 21 天的第 1-14 天投予 2500 mg/m²/day)。主要評估指標為出現惡化現象的時間(TTP)，並以一個獨立審查小組的評估來做為判定結果的基礎。這項研究在獲得預先設定之中間分析的結果之後便終止了，此分析顯示，接受TYKERB加capecitabine治療之患者的TTP有改善的現象(出現惡化現象的風險降低 51%)。

療效相關結果	TYKERB 加 capecitabine (N=163)	單獨使用 Capecitabine (N=161)
出現惡化現象的時間		
- 出現惡化現象或因乳癌而死亡	30%	45%
- 出現惡化現象的中位時間(週)	36.7	19.1
- 風險比率(Hazard ratio) , 95% CI	0.49 (0.34, 0.71)	
- (p 值)	0.00008	
整體療效反應率， 95% CI	22.1% (16.0, 29.2)	14.3% (9.3, 20.7)
具療效反應的中位 持續時間(週)	35.1	30.7

和單獨使用 capecitabine 相比較，將 TYKERB 與 capecitabine 合併投予可使無惡化存活時間明顯延長。在進行統合分析當時，存活數據還不足以從中發現治療組間的整體存活差異，在 TYKERB+capecitabine 組中有 36 名受試者(22%)死亡，在 capecitabine 組中有 35 名受試者(22%)死亡。在合併治療組中，有 4 個在中樞神經系統出現惡化現象的病例，在單獨使用 capecitabine 的治療組中則有 11 個惡化病例。此差異並不具統計意義。

臨床前的安全性資料

研究人員曾針對懷孕的大鼠與兔子以 30、60 及 120 mg/kg/day 的口服劑量進行 TYKERB 的研究。結果並未發現任何致畸作用；不過，在使用 120 mg/kg/day(為預期人類臨床曝藥量的 8 倍)之母體毒性劑量的大鼠中曾出現一些輕微的變異(左側臍動脈、頸肋及提早骨化)。在兔子的試驗中，TYKERB 在 60 及 120 mg/kg/day (分別為預期人類臨床曝藥量的 8%與 23%)的劑量下會引發母體毒性，在 120 mg/kg/day 的劑量下並會引發流產。母體毒性會造成胎兒體重降低，以及一些輕微的骨骼變異。針對大鼠所進行的週產期前後之幼胎發育研究顯示，在 60 mg/kg/day 或更高的劑量下(為預期人類臨床曝藥量的 5 倍)，出生至出生後第 21 天期間的仔鼠存活率有降低的現象。這項研究中不造成任何不良反應的劑量為 20 mg/kg/day。

致癌性、致突變性、生殖力損害

TYKERB 的兩年致癌性研究目前正在進行當中。一系列的分析顯示，TYKERB 並不具染色體傷害性或致突變性，這些分析包括中國倉鼠染色體變異分析、Ames 分析、人類淋巴球染色體變異分析、以及一項活體大鼠骨髓染色體變異分析。在高達 120 mg/kg/day (母鼠)以及高達 180 mg/kg/day (公鼠)(分別為預期人類臨床曝藥量的 8 倍與 3 倍)的劑量下，對公鼠或母鼠的生殖腺功能、交配能力或生育力皆無任何影響。目前並不確知其對人類生育力的影響。

藥劑學特性

【賦形劑】

錠劑

- Microcrystalline Cellulose
- Povidone
- Sodium Starch Glycolate
- Magnesium Stearate

膜衣

- Hypromellose
- Titanium Dioxide
- Macrogol/PEG 400
- Polysorbate 80
- Iron Oxide Yellow
- Iron Oxide Red

【不相容性】

無任何已知的不相容性。

【貯架期】

有效日期標示於包裝外盒上。

【特殊貯存注意事項】

貯存溫度切勿超過 30°C。

【容器的性質與內容物】

TYKERB 膜衣錠為 10 錠鋁箔泡囊片裝。

Version number: GDS03 07 March 2008/PI04 07 March 2008

製造廠: Glaxo Operations UK Limited

廠址: Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom

藥商: 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址: 台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓





