TARCEVA® Film-coated Tablets

25mg, 100mg, 150mg "Italy"
Erlotinib hydrochloride

Roche

"義大利"得舒緩®膜衣錠 25 毫克/100 毫克/150 毫克

1 適應症

1.1 肺腺癌

TARCEVA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。
說明：兩項針對患有局部晚期或轉移性NSCLC之第一線患者所進行的多中心、安慰劑對照性、隨機、第3期試驗的結果顯示，將TARCEVA和以鉑金類藥物為基礎的化學療法[carboplatin加paclitaxel或gemcitabine加cisplatin]併用並不具任何臨床效益，因此並不建議採取這種用藥方式。

TARCEVA適用於已接受4個週期含platinum-based第一線化學療法且尚未惡化的局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。
說明：對於腺癌EGFR表現呈陰性的患者，並無法顯示本品可延長存活期。

2 用法用量

2.1 建議劑量–肺腺癌

TARCEVA用於肺腺癌的每日建議劑量為150毫克，並應於進食前至少1小時或進食後2小時服用。患者應持續接受治療，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性為止。目前並無任何證據顯示，在TARCEVA治療情形下，當疾病出現進一步惡化之後進行治療可使病患獲益。

2.2 劑量調整

患者如果急性發作新的或進行性的肺部症狀，如呼吸困難、咳嗽或發燒，則應暫時停用TARCEVA，等候診斷評估的結果。如果診斷確定為間質性肺病（ILD），即應停用TARCEVA，並視需要採取適當的處置措施*[委見警語及注意事項(4.1)]*。
服用TARCEVA時若引起腹瀉症狀，通常可以loperamide治療。對嚴重腹瀉且對loperamide之治療無反應或出現脫水現象之病患可能必須降低TARCEVA的劑量或暫停使用TARCEVA。對出現嚴重皮膚反應之患者，可能也必須降低劑量或暫時停止治療。又當出現肝衰竭或胃腸穿孔時，應停止使用TARCEVA。此外，對下列患者應暫時中斷或停止TARCEVA之使用：有脫水現象且有嘔吐噁心風險者、有嚴重大水泡性（bullous）或發泡性（blister）或脫皮性皮膚疾病等嚴重皮膚反應的病患、或有急性/惡化眼睛疾病（如角膜穿孔或潰瘍等）的病患。
必須降低劑量時，應以每次50毫克的方式逐步減低TARCEVA的劑量。
對同時使用TARCEVA及強力CYP3A4抑制劑（如atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、troleandomycin (TAO)、voriconazole、葡萄柚或葡萄柚汁，但並非侷限於此。）治療的患者，萬一發生嚴重不良反應時，應考慮降低劑量。同樣的，對同時使用TARCEVA及CYP3A4和CYP1A2抑制劑（如ciprofloxacin）的患者，若發生嚴重不良反應時，應考慮降低TARCEVA的劑量*[委見藥品交互作用(6)]*。
預先使用CYP3A4誘導劑rifampicin治療會使erlotinib的AUC降低至2/3～4/5之間。因此強烈建議採用不具CYP3A4誘導活性的替代療法。如果沒有替代療法，則應考慮在病人可耐受的情況下，以兩週的間隔，增加TARCEVA的劑量並同時監測病人的安全。TARCEVA在與rifampicin併用研究時的最大劑量是450毫克。如果已將TARCEVA的劑量向上調整，則此劑量於停用rifampicin或其它誘導劑時必須馬上降低至指示的起始劑量。其它的CYP3A4誘導劑包括rifabutin、rifapentine、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital及St. John's Wort，但並非侷限於此。此外也應儘可能避免與這些藥物併用*[委見藥品交互作用(6)]*。
已顯示抽菸會降低erlotinib的曝露量，應建議病患戒菸。假使病患繼續抽菸，可能必須考慮謹慎地增加TARCEVA的劑量，但不超過300毫克，並同時監測病人的安全。不過，目前尚未建立對繼續抽煙之病患在高於建議之起始劑量下的療效和長期安全性（＞14天）。如果已將TARCEVA的劑量向上調整，則在病患停止抽菸後應馬上降低至指示的起始劑量*[委見臨床藥理學(10.2)]*。
Erlotinib係經由肝臟代謝與膽汁分泌的作用排出體外。雖然erlotinib的曝露量在中度肝功能受損（Child-Pugh B）與肝功能適當的病患（包括原發性肝癌或肝轉移者）是相似的，但在使用TARCEVA期間應密切監測肝受損（總膽紅素＞正常值上限(ULN)，或Child-Pugh A、B及C）之病患*[委見警語及注意事項(4.2)]*。以TARCEVA治療總膽紅素＞3 x ULN的病患時應特別小心。在治療前之檢驗數值超出正常範圍的情況下，若病患肝功能嚴重變化（如總膽紅素加倍，及/或轉胺酶變成三倍）時，應中斷或停止給予TARCEVA。在肝功能檢驗值持續惡化的情況下，應考慮在達最重程度之前，中斷給藥並/或降低劑量且頻繁地監測肝功能。在治療前之檢驗數值正常的情況下，若總膽紅素＞3 x ULN 且/或轉胺酶＞5 x ULN，應中斷或停止給予TARCEVA*[委見警語及注意事項(4.2, 4.3)、不良反應(5.2)及特殊族群之使用(7.7)]*。

3 禁忌

無

4 警語及注意事項

4.1 肺毒性

在使用TARCEVA治療NSCLC或其它晚期實體腫瘤的患者中，曾有發生嚴重類間質性肺病事件（ILD-like events）（包括死亡）的病例報告，但並不常見。在隨機分組的單一藥物NSCLC研究中*[委見臨床試驗(12.1)]*，安慰劑組和TARCEVA組的類間質性肺病事件發生率都相同（均為0.8%）。
從所有的研究來看（包括非對照性研究，以及同時採用化學療法的研究），在大約4900名使用TARCEVA治療之患者中，類間質性肺病事件整體發生率約為0.7%。疑似發生類間質性肺病事件之患者中的報告診斷包括肺炎、放射線性肺炎、敏感性肺炎、間質性肺炎、間質性肺病、閉塞性細支氣管炎、肺纖維化、急性呼吸窘迫症候群及肺浸潤。患者都是在開始使用TARCEVA治療5天至9個月以上（中位數為39天）之後開始出現症狀。在肺癌的試驗中，大部份的病例都併有一些混淆因素或促發因素，諸如同時接受或先前曾接受化學治療、先前曾接受放射治療、原先即患有肺實質病變（parenchymal lung disease）、轉移性肺病、或肺部感染。如果急性發作新的或進行性的不明原因肺部症狀，如呼吸困難、咳嗽及發燒，則應暫時停用TARCEVA，等候診斷性評估的結果。如果診斷確定為ILD，即應停用TARCEVA，並視需要採取適當的處置措施*[委見用法用量(2.2)]*。

4.2 肝功能損害患者

一項針對與顯著肝腫瘤負荷相關的中度肝功能受損（Child-Pugh B）病患的藥物動力學試驗中，15位病患中有10位在治療中或服用最後一劑TARCEVA後30天內死亡，其中一位病患死於肝腎症候群，1位死於快速惡化之肝衰竭，其餘8位則死於疾病惡化。這10位死亡的病患當中有6位的總體紅素基準值＞3 x ULN，顯示有嚴重肝受損。以TARCEVA治療總膽紅素＞3 x ULN的病患時應特別小心。在以TARCEVA治療期間，應嚴密監測肝受損病患（總膽紅素＞ULN或Child-Pugh A、B和C）。在治療前檢驗數值超出正常範圍的情況下，若病患肝功能嚴重變化（如總膽紅素加倍，及/或轉胺酶變成三倍）時，應中斷或停止給予TARCEVA*[委見臨床藥理學(10.2)及用法用量(2.2)]*。

4.3 肝毒性

使用TARCEVA期間，曾有肝衰竭及肝腎症候群（包括死亡）的病例報告，尤其在基準期有肝功能受損的病患。因此，建議定期進行肝功能檢測（轉胺酶、膽紅素及鹼性磷酸酶）。在肝功能持續惡化的情況下，應考慮中斷給藥並/或降低劑量且頻繁地監測肝功能。在治療前檢驗數值正常的情況下，若總膽紅素＞3 x ULN且/或轉胺酶＞5 x ULN，則應中斷或停止給予TARCEVA*[委見不良反應(5.2)和用法用量(2.2)]*。

4.4 腎衰竭

曾有肝腎症候群、急性腎衰竭（包括死亡）及腎功能不全的報告，其中有些是因原先的肝臟受損所導致的，而其他的是與腹瀉、嘔吐、及/或厭食，或併用化學治療引起的嚴重脫水有關。在脫水的事件中，特別是併有腎衰竭危險因子（如已存在之腎臟疾病、可能引起腎臟疾病的醫療狀況或藥物，或其他誘發狀況包括高齡）的病患，應中斷TARCEVA之治療，並應採取適當措施以加強補充水分。建議定期監測可能產生脫水的病患之腎功能和血清電解質*[委見不良反應(5.2)和用法用量(2.2)]*。

4.5 胃腸穿孔

曾有使用TARCEVA病患胃腸穿孔（包括死亡）的報告。併用抗血管新生劑、皮質類固醇、NSAIDs、及/或含taxane的化學療法的病患，或有胃潰瘍或憩室疾病病史的病患的風險較高*[委見不良反應(5.2)]*。對於產生胃腸穿孔的病患，應永久停用TARCEVA。

4.6 大水泡性及脫皮性皮膚疾病

曾有大水泡性、發泡性及脫皮性皮膚疾病的報告，包括可能是Stevens-Johnson syndrome /毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis）的病例，在某些病例中是致死的*[委見不良反應(5.2)]*。對於產生嚴重大水泡性、發泡性及脫皮性皮膚疾病的病患，應中斷或停止使用TARCEVA治療。

4.7 眼睛疾病

曾有在使用TARCEVA時發生角膜穿孔及潰瘍的報告。曾有觀察到使用TARCEVA治療的病患發生其他眼睛疾病（包括眼睫毛生長異常、乾性角膜結膜炎或角膜炎）的報告，這些眼睛疾病為已知角膜潰瘍/穿孔的危險因子*[委見不良反應(5.2)]*。對於產生急性/惡化眼睛疾病的病患（例如：眼睛痛），應中斷或停止使用TARCEVA治療。

4.8 懷孕

懷孕分級D

具生育能力的婦女在使用TARCEVA期間應避免懷孕。在兔子器官形成期給予erlotinib，在血漿藥物濃度達人類（每日劑量為150毫克時的AUCs）之三倍的劑量下，會導致胚胎/胎兒死亡及流產。在交配前至懷孕第一週期間對母鼠投予以體表面積（毫克/平方公尺）為基礎，為臨床劑量150毫克的0.3倍或0.7倍的erlotinib時，發現有早期胚胎吸收作用增加的現象，並導致活胎兒數量的降低*[委見特殊族群之使用(7.1)]*。

4.9 國際標準凝血時間比（INR）升高及可能發生出血事件

臨床研究中曾有發生國際標準凝血時間比（INR）升高的報告，也有少數發生出血事件（包括胃腸道及非胃腸道出血）的報告，其中有些和併用warfarin有關。對正在使用warfarin或其它自coumarin衍生而來之抗凝血劑的患者，應定期監測其凝血酶原時間或INR是否出現任何變化*[委見不良反應(5.2)]*。

5 不良反應

因臨床試驗在許多不同的情況下執行，一個藥物在臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能直接與另一個藥物在臨床試驗的不良反應發生率相比較，且可能無法反應臨床上的發生率。
TARCEVA之安全性評估是來自超過1200位使用至少一劑150毫克的TARCEVA做為單一療法的患者。
在使用TARCEVA治療NSCLC或其它晚期實體腫瘤的患者中，曾有發生嚴重不良事件（包括死亡）的病例報告*[委見警語及注意事項(4)和用法用量(2.2)]*。

5.1 TARCEVA單一療法

在非小細胞肺癌隨機試驗的單一藥物TARCEVA 150毫克治療組中，發生率至少為10%以上，並且要比安慰劑組高出至少3%的不良反應（不論其導因），依其NCI-CTC（2.0版）等級摘列於表1。
在使用單一藥物TARCEVA 150毫克的患者中，最常見的不良反應為皮疹與腹瀉。在使用TARCEVA治療的患者中，第3/4級之皮疹及腹瀉的發生率分別為9%與6%。在使用TARCEVA治療的患者中，因發生皮疹及腹瀉而中途退出研究的病患比例均為1%。因發生皮疹及腹瀉而須降低劑量的病患比例分別為6%與1%。開始發生皮疹的中位時間為8天，開始發生腹瀉的中位時間則為12天。

表1：**相較於安慰劑組，單一藥物TARCEVA組病患中，較常發生（≥3%）的不良反應，且在TARCEVA組病患中發生率≥10%的不良反應**

	TARCEVA 150 mg 組，N=485			安慰劑組，N=242		
NCI CTC等級	任何等級	第3級	第4級	任何等級	第3級	第4級
不良反應名稱 MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
皮　疹	75	8	<1	17	0	0
腹　瀉	54	6	<1	18	<1	0
厭　食	52	8	1	38	5	<1
疲　倦	52	14	4	45	16	4
呼吸困難	41	17	11	35	15	11
咳　嗽	33	4	0	29	2	0
噁　心	33	3	0	24	2	0
感　染	24	4	0	15	2	0
嘔　吐	23	2	<1	19	2	0
口腔炎	17	<1	0	3	0	0
搔　癢	13	<1	0	5	0	0
皮膚乾燥	12	0	0	4	0	0
結膜炎	12	<1	0	2	<1	0
乾性角膜結膜炎	12	0	0	3	0	0
腹　痛	11	2	<1	7	1	<1

曾在接受單一藥物TARCEVA 150毫克治療的患者中發現肝功能檢驗值異常的現象[包括丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)及膽紅素升高]。這些升高現象主要都是暫時性的反應，或者和肝臟轉移有關。第2級（>2.5-5.0 x ULN）的ALT升高現象在TARCEVA治療組與安慰劑組中的發生率分別為4%與<1%。在接受TARCEVA治療的患者中並未發現第3級（>5.0-20.0 x ULN）的升高現象。如果肝功能的變化相當嚴重，則應中斷或停止使用TARCEVA*[委見用法用量(2.2)]*。
在另一項針對889位接受第一線含鉑化學療法後之晚期、復發或轉移性非小細胞肺癌病患所進行的雙盲、隨機、安慰劑控制之第三期臨床試驗（BO18192）中，未發現新的安全性訊息。
試驗BO18192中，接受TARCEVA治療的病患中最常見嚴重度的藥物不良反應為皮疹和腹瀉（任何等級：分別為49%和20%），大部分是1或2級，是可處理的且不需接受治療。第3級皮疹和腹瀉分別發生在6%和2%的病患中。未觀察到第4級皮疹或腹瀉。皮疹和腹瀉分別導致1%及< 1%病患停止治療。因皮疹或腹瀉而須調整劑量（中斷或降低）的病患比率分別為8.3%及3%。

5.2 臨床試驗

胃腸道疾病

TARCEVA的臨床試驗（包括死亡的案例）及上市後經驗中曾有病患發生胃腸穿孔的報告*[委見警語及注意事項(4.5)]*。
在非小細胞肺癌試驗期間，曾有少數發生胃腸道出血的報告，其中有些和併用warfarin或NSAID有關*[委見警語及注意事項(4.9)]*。這些不良反應的報告形式包括胃潰瘍出血（胃炎、胃十二指腸潰瘍）、咯血、便血、黑便、以及可能和結腸炎有關的出血。

腎臟疾病

曾有併有或未併有低血鉀症之急性腎衰竭或腎功能不全（包括死亡）的報告*[委見警語及注意事項(4.4)]*。

肝臟疾病

在以單一藥物TARCEVA或TARCEVA併用化學療法治療病患的臨床試驗及上市後經驗中，曾有肝衰竭的報告*[委見警語及注意事項(4.3)]*；而確實地評估其發生頻率或建立其與TARCEVA治療的因果關係是不太可能的。

眼睛疾病

曾有在使用TARCEVA時發生角膜潰瘍或穿孔的報告。曾有眼睫毛生長異常（包括眼睫毛倒插、眼睫毛過度生長及增厚）的報告*[委見警語及注意事項(4.7)]*，這些是角膜潰瘍/穿孔的危險因子。
在非小細胞肺癌的臨床試驗中，接受TARCEVA治療的患者中曾有少數發生NCI-CTC第3級之結膜炎及角膜炎的報告。患者也可能會發生角膜潰瘍*[委見病患須知(13)]*。

皮膚、毛髮及指甲疾病

曾有大水泡性、發泡性及脫皮性皮膚疾病的報告，包括可能是Stevens-Johnson syndrome /毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis）的病例*[委見警語及注意事項(4.6)]*。
出現皮疹的病患，其皮疹的典型表徵為紅色和斑性丘塊狀，且可能像帶有毛孔膿疱的痤瘡，但其組織病理學是不同的。此皮膚反應通常發生在臉上，上胸及背部，但可能是全身性或嚴重的（NCI-CTC 3或4級）並伴隨有脫皮的現象。暴露於陽光下的部位可能會產生或加重皮膚反應，因此建議使用防曬或避免暴露於陽光下。相關的症狀可能包括搔癢、壓痛及/或灼熱。皮膚乾裂為常見的通報事件，大多數是非嚴重性的，且大部分的病例會伴隨著皮疹和皮膚乾燥。可能也會產生色素沉著症，或併有或未併有指頭皮膚乾裂的現象。
在TARCEVA臨床試驗和上市後使用經驗中，曾有毛髮和指甲疾病的報告，包括禿頭、多毛症、眼睫毛/眉毛改變（參見上述內容）、臍性甲溝炎及指甲易斷和鬆動。

其他疾病

在單一製劑非小細胞肺癌的臨床試驗中，曾有鼻出血的報告。
整體而言，TARCEVA單一療法的安全性在女性和男性之間，以及65歲以下和65歲以上的患者之間，沒有出現明顯的差異*[委見特殊族群之使用(7.4)]*。TARCEVA的安全性在白種人與亞洲人之間似乎並無明顯差異。

6 藥品交互作用

Erlotinib主要都是透過CYP3A4的作用進行代謝，因此，對CYP3A4具抑制作用的藥物預期會升高其曝露量。和強力的CYP3A4抑制劑ketoconazole併用會使erlotinib的AUC升高2/3。當TARCEVA和ciprofloxacin（CYP3A4和CYP1A2抑制劑）同時使用時，erlotinib的曝露量 [AUC] 和最高血中濃度 [Cmax] 分別會增加39%和17%。因此，併用TARCEVA和ketoconazole或是其它強力的CYP3A4抑制劑（如atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、troleandomycin [TAO]、voriconazole、葡萄柚或葡萄柚汁等，但並非侷限於此）時應謹慎*[委見用法用量(2.2)]*。在投予TARCEVA前預先使用CYP3A4誘導劑rifampicin七天會使erlotinib的AUC降低至2/3～4/5之間（相當於在非小細胞肺癌30到50毫克的劑量）。在另一項研究中，以rifampicin連續治療11天，同時在第8天給予TARCEVA一劑450毫克，結果erlotinib的平均曝露量（AUC）是在沒有併用rifampicin治療的情況下，給予TARCEVA單一劑量150毫克的57.6%*[委見劑量調整(2.2)]*。強烈建議採用不具CYP3A4誘導活性的替代藥物。如果沒有替代藥物，則應考慮調整TARCEVA的起始劑量。如果已將TARCEVA的劑量向上調整，則此劑量於停用rifampicin或其它誘導劑時必須馬上降低至起始劑量。其它CYP3A4誘導劑包括rifabutin、rifapentine、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital及St. John's Wort，但並非侷限於此*[委見用法用量(2.2)]*。
曾有使用TARCEVA的病患發生與coumarin衍生物之抗凝血劑（包括warfarin）併用導致國際標準化比值（INR）增加及出血事件，且有些為死亡案例。應定期監測使用coumarin衍生物之抗凝血劑的患者是否有任何凝血酶原時間或國際標準化比值（INR）的變化。
併用TARCEVA和statin可能會增加statin引發的肌肉病變（包括橫紋肌溶解症）的可能性，但此事件為罕見的。
已顯示抽菸會降低erlotinib的曝露量。應建議病患戒菸，假使病患繼續抽菸，可能要考慮謹慎地增加TARCEVA的劑量，並同時監測病患之安全性。如果已將TARCEVA的劑量向上調整，則應在停止抽菸後馬上降低至指示的起始劑量*[委見用法用量(2.2)和臨床藥理學(10.2)]*。

預先及同時使用TARCEVA會使CYP3A4受質（midazolam）的AUC降低24%，但其機轉未明。
在一項研究中發現，gemcitabine對erlotinib的藥物動力學沒有明顯的影響，且erlotinib對gemcitabine的藥物動力學亦沒有明顯的影響。
改變上胃腸道pH值的藥物可能會改變erlotinib的溶解度並降低其生體可用率。同時使用TARCEVA和氫離子幫浦抑制劑omeprazole會降低erlotinib的AUC 46%。當同時使用這類藥物時，增加TARCEVA的劑量可能無法彌補其曝露量的減少。因為氫離子幫浦抑制劑會影響上胃腸道的pH值一段時間，所以藥物間隔可能無法消除其交互作用。如果可以的話，應避免同時使用氫離子幫浦抑制劑和TARCEVA。對使用TARCEVA的病患，可考慮以制酸劑代替第二型組織胺阻斷劑（H2 blockers）或氫離子幫浦抑制劑。然而，尚未執行任何臨床試驗來評估制酸劑對erlotinib藥物動力學的影響。若必須使用制酸劑時，應將制酸劑和TARCEVA分隔數小時給予*[參見臨床藥理學(10.2)]*。

7 特殊族群之使用

7.1 懷孕

懷孕分級 D *[參見警語及注意事項(4.8)]*

針對兔子所進行的研究顯示，在血漿藥物濃度達約人類（每日劑量為150毫克時的AUCs）之三倍的劑量下，erlotinib會產生母體毒性，進而導致胚胎/胎兒死亡及流產。針對兔子或大鼠於器官形成期投藥，使血中藥物濃度達到約和人類相當的程度（以AUC為標準），結果胚胎/胎兒死亡或流產的發生率皆未出現升高的現象。不過，在交配前至懷孕第一週期間對母鼠投予30毫克/平方公尺/天或60毫克/平方公尺/天之劑量（以毫克/平方公為比較基礎，約為臨床劑量的0.3倍或0.7倍）的erlotinib，會導致其早期胚胎吸收作用增加，進而導致胎兒存活數降低。
在兔子或大鼠器官形成期投予erlotinib後，給予兔子的劑量高達600毫克/平方公尺/天（人體在150毫克/天劑量下的藥物血漿濃度的三倍），大鼠則為60毫克/平方公尺/天（在毫克/平方公尺的基礎下，臨床劑量150毫克/天的0.7倍），未發現致畸胎作用。
目前並無任何適當且控制良好的針對使用TARCEVA之孕婦所進行的研究。對具生育能力的婦女，應告知其在使用TARCEVA治療期間要避免懷孕。在治療期間，以及治療完成後的至少2週內，都應採取適當的避孕方法。只有在母親的潛在效益超越胎兒所面臨之風險的情況下，才可讓孕婦繼續接受治療。如果要在懷孕期間使用TARCEVA，應告知患者胎兒所可能面臨的危險或流產的潛在風險*[參見警語及注意事項(4.8)]*。

7.2 授乳母親

目前未知erlotinib是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類乳汁，且TARCEVA對哺乳嬰兒可能造成的嚴重不良反應，因此應在考慮這個藥品對母親的重要性下決定應停止授乳或者停用此藥。

7.3 小兒使用

目前尚未建立TARCEVA對小兒病患的安全性及有效性。

7.4 老年人使用

在參與隨機非小細胞肺癌試驗的所有患者中，有62%的年齡低於65歲，並有38%為65歲（含）以上的患者。這兩個年齡群中的存活效益並無明顯差異。[未滿65歲之病患部分，HR = 0.75 (95% CI: 0.6, 0.9)；65歲（含）以上之病患部分，HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0)]。
在任一研究中，較年輕與較高齡的病患之間均未發現任何有意義的安全性差異或藥物動力學差異。因此，對老年病患並無任何劑量調整方面的建議。

7.5 性別

在參與隨機非小細胞肺癌試驗的所有病患中，65%為男性，而35%為女性。在安全性和療效性部分，性別之間沒有臨床上明顯的差異 [男性：HR = 0.76 (95% CI: 0.6, 0.9)；女性：HR = 0.80 (95% CI: 0.6, 1.1)]。

7.6 種族

一項隨機非小細胞肺癌試驗中，78%的病患為西方人，而12%為亞洲人。在安全性和療效性部分，種族之間沒有臨床上明顯的差異 [西方人：HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0)；亞洲人：HR = 0.61 (95% CI: 0.4, 1.0)]。

7.7 肝功能受損病患

在使用TARCEVA期間應密切監測肝受損（總膽紅素 > ULN，或Child-Pugh A、B及C）之病患。以TARCEVA治療總膽紅素 > 3 x ULN的病患時應特別小心*[參見警語及注意事項(4.2)、不良反應(5.2)及用法用量(2.2)]*。
體外和體內證據顯示erlotinib主要是經由肝臟清除。然而，erlotinib在中度肝功能受損病患（Child-Pugh B）的曝露量與肝功能適當之病患（包括原發性肝癌或肝轉移之病患）相似*[參見用法用量(2.2)及臨床藥理(10.2)]*。

7.8 腎功能受損病患

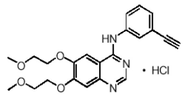
投予單一劑量之後，只有不到9%會經由尿液排泄。目前尚無任何針對腎功能減弱之患者所進行的臨床研究。

8 過量

曾經對健康受試者投予口服劑量最高達1,000毫克的TARCEVA，和在癌症患者投予最高達每週1,600毫克的單一劑量，結果受試者都能充分耐受藥物的作用。曾經對健康受試者以每天兩次每次200毫克的方式投予單一藥物TARCEVA，但僅重複投藥數天，受試者便無法耐受藥物的作用。從這些研究的數據來看，當使用劑量超過建議劑量時，便可能會發生無法忍受的嚴重不良反應，如腹瀉、皮疹及肝臟轉胺酶升高*[參見用法用量(2)]*。疑似用藥過量時，應暫停使用TARCEVA，並開始進行症狀治療。

9 說明

TARCEVA（erlotinib）（一種酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor)）是屬於quinazolinamine類的化合物，其化學名為N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine。TARCEVA含有鹽酸鹽型式的erlotinib，其結構式如下：



Erlotinib鹽酸鹽的分子式為$C_{22}H_{23}N_3O_4$ • HCl，分子量為429.90。此分子在25℃之溫度下的pKa值為5.42。Erlotinib鹽酸鹽僅微溶於水、略溶於甲醇、且幾乎不溶於氯甲烷（acetonitrile）、丙酮、乙酸乙酯和己烷。
Erlotinib鹽酸鹽的水溶性係取決於pH值，在pH值小於5的情況下，其溶解度會因二級胺質子化而升高。在pH值1.4至9.6的範圍內，其最大溶解度約為0.4毫克/毫升，此時的pH值約為2。
TARCEVA口服錠劑有三種劑量規格，各含相當於25毫克、100毫克及150毫克之erlotinib的erlotinib鹽酸鹽（27.3毫克、109.3毫克及163.9毫克）。

10 臨床藥理

10.1 作用機轉

Erlotinib之臨床抗腫瘤作用的機制目前尚未完全釐清。Erlotinib可抑制表皮生長因子接受體（EGFR）之酪胺酸激酶（tyrosine kinase）的細胞內磷酸化作用。但對於其它酪胺酸激酶接受體是否有特異抑制作用則尚未完全釐清。EGFR係表現於正常細胞及癌細胞的細胞表面上。

10.2 藥物動力學

吸收與分佈

Erlotinib於口服後約有60%可為身體吸收，且其生體可用率可因食物而大幅升高至幾近100%。其最高血漿濃度在投藥後4小時達到。Erlotinib的溶解度具pH依賴性，erlotinib的溶解度會隨著pH值的增加而降低。同時使用TARCEVA和氫離子幫浦抑制劑omeprazole會分別降低erlotinib的曝露量（AUC）及最高血中濃度（Cmax）約46%及61%*[參見藥品交互作用(6)]*。
吸收之後，有近93%左右的erlotinib會和血漿白蛋白及α-1酸性糖蛋白（AAG）結合。Erlotinib的表面分佈體積為232公升。

代謝與排泄

一項針對591位單獨使用 TARCEVA之患者所進行的族群藥物動力學分析顯示，其中位半衰期為36.2小時。因此，其達到穩定狀態血漿濃度的時間應為7-8天。在清除率與患者的年齡、體重或性別等其變數之間，均未發現任何明顯的關聯性。抽煙者的erlotinib清除率會較一般人高出24%。
針對CYP450代謝作用進行體外試驗分析的結果顯示，erlotinib主要是透過CYP3A4的作用進行代謝，並有小部份透過CYP1A2及肝臟外同功酵素CYP1A1的作用進行代謝。口服100毫克的劑量之後，有91%的劑量可於排泄物中檢出：83%見於糞便（有1%的劑量為原形成分），8%見於尿液（有0.3%的劑量為原形成分）。
抽菸會降低erlotinib的曝露量。在第三期非小細胞肺癌試驗中，目前為抽煙者的erlotinib穩定狀態波谷血漿濃度大約是先前曾抽煙或未曾抽煙者的1/2倍，此項作用伴隨著erlotinib擬似血漿清除率（apparent plasma clearance）增加24%。在另一項評估健康受試者erlotinib單一劑量的藥物動力學試驗中，目前為抽煙患者清除此藥明顯較快於曾抽煙或未曾抽煙的受試者。目前為抽煙者的$AUC_{0-\infty}$約為從未/曾抽煙者的1/3至1/2。另一項在目前為抽煙者的非小細胞肺癌病患（N=35）執行的試驗中，其穩定狀態的藥物動力學分析結果顯示，當TARCEVA的劑量從150毫克增加到300毫克，erlotinib的曝露量會以劑量相關性的方式增加。但無法得知對目前為抽菸者的確切建議劑量*[參見藥品交互作用(6)和病患須知(13)]*。

特殊族群

肝功能受損患者
在使用TARCEVA期間應密切監測肝受損（總膽紅素 > ULN，或Child-Pugh A、B及C）之病患。以TARCEVA治療總膽紅素 > 3 x ULN的病患時應特別小心*[參見警語及注意事項(4.2)、不良反應(5.2)及用法用量(2.2)]*。
體外和體內證據顯示erlotinib主要是經由肝臟清除。然而，erlotinib在中度肝功能受損病患（Child-Pugh B）的曝露量與肝功能適當之病患（包括原發性肝癌或肝轉移之病患）相似。
腎功能受損患者
投予單一劑量之後，只有不到9%會經由尿液排泄。目前尚無任何針對腎功能減弱之患者所進行的臨床研究。

11 非臨床毒理

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未曾針對erlotinib進行過致癌性試驗。
曾利用一系列的體外分析試驗（細菌突變分析、人類淋巴球染色體畸變分析、以及哺乳動物細胞突變分析）及體內小鼠骨髓微核試驗檢測過erlotinib的遺傳毒性，結果顯示，erlotinib並不會造成遺傳損害。
Erlotinib不會損害公鼠或母鼠的生育能力。

12 儲存及處置

請貯存於30˚C的溫度下。
TARCEVA於包裝所示之有效期限（EXP）之後不應使用。

13 病患須知

如果出現下列徵兆或症狀，應建議患者立即就醫*[參見警語及注意事項(4)、不良反應(5)及用法用量(2.2)]*。
- 開始出現皮疹或皮疹惡化
- 嚴重或持續性的腹瀉、噁心、厭食或嘔吐
- 開始出現不明原因的呼吸短促或咳嗽症狀，或原先即有這些症狀，但更加惡化
- 眼睛不適

因服用TARCEVA時，皮膚反應是可預期的，應與病患討論預防措施，其中可能包括不含酒精之潤膚霜和防曬乳，以及皮疹的處置。這可能包括局部用類固醇或具抗發炎性質的抗生素。這些措施都在非小細胞肺癌的樞紐臨床試驗中使用。其乾燥特質的痤瘡製劑可能會惡化皮膚乾燥及紅斑。尚未正式研究皮疹的治療，其治療應依皮疹的嚴重程度而定。
對具生育能力的婦女，應告知其在使用TARCEVA治療期間要避免懷孕*[參見警語及注意事項(4.8)及特殊族群之使用(7.1)]*。
應建議抽菸者服用TARCEVA時應戒菸，因為erlotinib的血漿濃度會因抽菸而降低*[參見臨床藥理學(10.2)]*。

包裝

25毫克錠劑	（衛署藥輸字第025076號）	12-1000粒鋁箔盒裝
100毫克錠劑	（衛署藥輸字第025077號）	3-1000粒鋁箔盒裝
150毫克錠劑	（衛署藥輸字第025071號）	2-1000粒鋁箔盒裝

本藥須由醫師處方使用

Ref: US 2009年4月 / CDS 9.0 & 10.0_04.10-TAR-3A02

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
地　址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.
製造廠：Roche S.p.A.
廠　址：Via Morelli 2, IT-20090, Segrate (Milano), Italy.
包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠　址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst Switzerland.
藥　商：羅氏大藥廠股份有限公司
地　址：台北市民生東路3段134號9樓
電　話：(02) 27153111

“得舒緩”與“TARCEVA”註冊商標係由美國OSI藥品公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。