

1222-TAR-02

## Tarceva<sup>®</sup> Film-coated Tablets

25mg, 100mg, 150mg

Erlotinib hydrochloride

“瑞士”得舒緩<sup>®</sup>膜衣錠

25 毫克	衛部藥輸字第 026872 號
100 毫克	衛部藥輸字第 026873 號
150 毫克	衛部藥輸字第 026874 號

### 1 適應症

#### 1.1

Tarceva適用於具有EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病患之第一線及維持治療。

#### 1.2

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。

對於腫瘤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

具有EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌病人之第一線及維持治療:

局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病人，在以Tarceva做為第一線或維持治療之前，須先接受EGFR突變檢測。

Tarceva用於非小細胞肺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。病人應持續接受治療，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人獲益。

### 肺腺癌病人之二線治療:

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。病人應持續接受治療，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人獲益。

## 2.2 劑量調整

病人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），即應應用Tarceva，並視需要採取適當的處置措施[參見警語及注意事項(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人可能必須降低Tarceva的劑量或暫停使用Tarceva。對出現嚴重皮膚反應的病人，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，對下列病人應暫時中斷或停止Tarceva之使用：有脫水現象且有腎衰竭風險者、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人、或有急性/惡化眼睛疾病（如角膜穿孔或潰瘍等）的病人。

藥物交互作用:與CYP3A4受質及調節劑併用時，可能必須調整劑量[參見藥品交互作用(6)]。

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、或葡萄柚或葡萄柚汁，但並非侷限於此。)治療的病人，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）的病人，若發生嚴重不良反應時，應考慮降低Tarceva的劑量[參見藥品交互作用(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[參見藥品交互作用(6)]。

已顯示抽菸會降低erlotinib的曝露量，應建議病人戒菸。假使病人繼續抽菸，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。相較於建議劑量150毫克，對繼續抽菸之病人，以300毫克的劑量作為先前曾

接受過化學治療無效之第二線用藥並未顯示出提高療效。如果已將 Tarceva 的劑量向上調整，則在病人停止抽菸後應馬上降低至指示的起始劑量[參見臨床藥理學(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）與肝功能適當的病人（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）之病人[參見警語及注意事項(4.2)]。以Tarceva治療總膽紅素 > 3 x ULN的病人時應特別小心。在治療前之檢驗數值超出正常範圍的情況下，若病人肝功能嚴重變化（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，應考慮在達嚴重程度之前，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 [參見警語及注意事項(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病人中，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[參見臨床試驗(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%)。

在一個 NSCLC 隨機對照臨床試驗的統合分析中，類間質性肺病事件(ILD-like events)發生率在 Tarceva 組為 0.9%，對照組則為 0.4%。

疑似發生類間質性肺病事件之病人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。病人都是在開始使用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[參見用法用量(2.2)]。

#### 4.2 肝功能損害病人

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）病人的藥物動力學試驗中，15位病人中有10位在治療中或服用最後一劑Tarceva後30天內死亡，其中一位病人死於肝腎症候群，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位死亡的病人當中有6位的總膽紅素基準值  $> 3 \times \text{ULN}$ ，顯示有嚴重肝受損。以Tarceva治療總膽紅素  $> 3 \times \text{ULN}$ 的病人時應特別小心。在以Tarceva治療期間，應嚴密監測肝受損病人（總膽紅素  $> \text{ULN}$ 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，若病人肝功能嚴重變化（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 [參見臨床藥理學(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人。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  $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶  $> 5 \times \text{ULN}$ ，則應中斷或停止給予Tarceva [參見不良反應(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）的病人，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人之腎功能和血清電解質 [參見不良反應(5.2)和用法用量(2.2)]。

#### 4.5 胃腸穿孔

曾有使用Tarceva病人胃腸穿孔（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的化學療法的病人，或有胃潰瘍或憩室疾病病史的病人的風險較高 [參見不良反應(5.2)]。對於產生胃腸穿孔的病人，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 [參見不良反應(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人，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治療的病人發生其他眼睛疾病（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 [參見不良反應(5.2)]。對於產生急性/惡化眼睛疾病的病人（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[參見特殊族群之使用(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病人，應定期監測其凝血酶原時間或 INR 是否出現任何變化 [參見不良反應(5.2)]。

### 4.10 藥物濫用及依賴性

不適用

## 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 做為單一療法的病人。

在使用 Tarceva 治療 NSCLC 或其它晚期實體腫瘤的病人中，曾有發生嚴重不良事件(包括死亡)的病例報告[(參見警語及注意事項(4)和用法用量(2.2)]。

臨床試驗之藥物不良反應(表 1)係依 MedDRA 系統器官分類列表。每個藥物不良反應所對應的頻率類別係基於下列分類: 極常見( $\geq 1/10$ )、常見( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ )、不常見( $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ )、罕見 ( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ); 極罕見 ( $< 1/10,000$ )。

### 5.1 非小細胞肺癌(NSCLC)-以 Tarceva 做為單一療法

具有 EGFR-TK 突變病人之第一線治療

在一項針對154位病人之開放性、隨機第三期臨床試驗(ML20650)中，於75位病人接受Tarceva用於EGFR-TK突變之非小細胞肺癌(NSCLC)第一線治療之安全性評估，未發現新的安全性訊息。

在試驗ML20650中，接受Tarceva治療的病人中最常見的藥物不良反應為皮疹和腹瀉（任何等級：分別為80%和57%），大部分的嚴重度為1或2級，為可處理且不需介入性治療。第3級皮疹和腹瀉分別發生在9%和4%的病人中。未觀察到第4級皮疹或腹瀉。因皮疹或腹瀉而導致病人停止治療的比率皆為1%。因皮疹或腹瀉而須調整劑量（中斷或降低）的病人比率分別為11%及7%。

#### 維持療法

在另兩項共針對 1532 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人所進行的雙盲、隨機、安慰劑控制之第三期臨床試驗（BO18192 及 BO25460）中，未發現新的安全性訊息。

試驗BO18192及BO25460中，接受Tarceva治療的病人中最常見的藥物不良反應為皮疹(BO18192: 全部等級:49.2%，第3級: 6.0%；BO25460: 全部等級:39.4%，第3級: 5.0%)和腹瀉(BO18192: 全部等級:20.3%，第3級: 1.8%；BO25460: 全部等級:24.2%，第3級: 2.5%)。在任一試驗皆未觀察到第4級皮疹或腹瀉。在試驗BO18192中，皮疹和腹瀉分別導致1%及<1%病人停止Tarceva治療；在試驗BO25460中則未有病人因皮疹或腹瀉而停止治療。在試驗BO18192中，因皮疹或腹瀉而須調整劑量（中斷或降低）的病人比率分別為8.3%及3%；在試驗BO25460中之病人比率則分別為5.6%及2.8%。

#### 第二線及更後線治療

表1的藥物不良反應係依據一項針對731位先前曾接受至少一種化學療法無效的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的病人，所進行的隨機、雙盲試驗(BR.21)所得的資料。病人在以2:1的比例隨機分組之後，分別接受Tarceva 150毫克或安慰劑；每天口服一次試驗藥物直到出現疾病惡化現象或出現無法接受的毒性為止。

最常見的藥物不良反應為皮疹與腹瀉(任何等級，分別為75%與54%)，其中大部份的嚴重度都屬於第1級或第2級，並且不須介入治療即可加以控制。在使用Tarceva治療的病人中，第3/4級之皮疹及腹瀉的發生率分別為9%與6%，因而中途退出研究的病人比例均為1%，因發生皮疹及腹瀉而須降低劑量的病人比例分別為6%與1%。在BR.21試驗中，出現皮疹的中位時間為8天，出現腹瀉的中位時間則為12天。

曾在接受單一藥物Tarceva 150毫克治療的病人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治療的病人中並未發現第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 [參見用法用量(2.2)]。

表1:BR.21試驗中病人(Tarceva治療組)發生率≥10%，且發生率高於安慰劑組(≥3%)之藥物不良反應

NCI CTC 等級	Tarceva (BR.21) N=485			最高發生率 之頻率類別
	任何 等級	第3級	第4級	
不良反應名稱 MedDRA Preferred Term	%	%	%	
感染及侵襲 感染*	24	4	0	極常見
代謝及營養異常 厭食	52	8	1	極常見
體重減輕	--	--	--	極常見
眼部異常 結膜炎	12	<1	0	極常見
乾性角膜結膜炎	12	0	0	極常見
精神異常 憂鬱	--	--	--	極常見
神經系統異常 頭痛	--	--	--	極常見
神經病變	--	--	--	極常見
呼吸、胸廓及縱隔異常 呼吸困難	41	17	11	極常見
咳嗽	33	4	0	極常見
胃腸道異常 腹瀉	54	6	<1	極常見
噁心	33	3	0	極常見
嘔吐	23	2	<1	極常見
口腔炎	17	<1	0	極常見
腹痛	11	2	<1	極常見
消化不良	--	--	--	極常見
脹氣	--	--	--	極常見
皮膚及皮下組織異常 皮疹	75	8	<1	極常見
搔癢	13	<1	0	極常見
皮膚乾燥	12	0	0	極常見
禿髮	--	--	--	極常見
全身性異常及注射部位之反應 疲倦	52	14	4	極常見
發燒	--	--	--	極常見
寒顫	--	--	--	極常見

\*伴有或不伴有嗜中性白血球減少的嚴重感染包括肺炎，敗血症和蜂窩組織炎  
--相當於低於閾值的百分比

## 5.2 臨床試驗

### 胃腸道疾病

Tarceva的臨床試驗（包括死亡的案例）中曾有病人發生胃腸穿孔的報告[參見警語及注意事項(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[參見警語及注意事項(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 [參見警語及注意事項(4.4)]。

#### **肝臟疾病**

在以單一藥物Tarceva或Tarceva併用化學療法治療病人的臨床試驗中，曾有肝衰竭的報告[參見警語及注意事項(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時發眼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[參見警語及注意事項(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治療的病人中曾有少數發生NCI-CTC第3級之結膜炎及角膜炎的報告。病人也可能會發眼角膜潰瘍[參見病人須知(14)]。

#### **皮膚、毛髮及指甲疾病**

痤瘡，皮炎痤瘡及毛囊炎為常見通報事件，這些事件大多為輕度或中度和非嚴重的。

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[參見警語及注意事項(4.6)]。

出現皮疹的病人，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）、膿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歲以上的病人之間，沒有出現明顯的差異[參見特殊族群之使用(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。

### 5.3 上市後經驗

從自發性通報及文獻案例所得的 Tarceva 上市後經驗中，觀察到下列藥物不良反應。

表 2 上市後經驗的藥物不良反應

不良反應	頻率類別
<b>眼部異常</b>	
葡萄膜炎	未知
<b>皮膚和皮下組織產生異常</b>	
毛髮及指甲改變，大多數是非嚴重的。如：多毛症、眼睫毛/眉毛改變、甲溝炎及指甲易斷和鬆動。	不常見

## 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 [C<sub>max</sub>] 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、或葡萄柚或葡萄柚汁等，但並非侷限於此) 時應謹慎 [參見用法用量 (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% [參見劑量調整 (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 [參見用法用量 (2.2)]。

曾有使用 Tarceva 的病人發生與 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病人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。應建議病人戒菸，假使病人繼續抽菸，可能要考慮謹慎地增加Tarceva的劑量，並同時監測病人之安全性。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[參見用法用量(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的病人，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/平方公尺為比較基礎，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。

避孕:女性

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。

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。動物研究顯示出某些生殖毒性[參見警語及注意事項(4.8)，生育力損害、生殖毒性(11.1)]，對人類的潛在風險未知。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。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，應告知病人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

目前未知erlotinib是否會分泌進入人類的乳汁。尚未進行任何研究來評估Tarceva對乳汁分泌或其乳汁中的影響。由於對哺乳嬰兒可能造成的傷害尚不清楚，所以應告知母親在接受Tarceva治療時及最後一劑後至少2週不得授乳。

## 7.3 小兒使用

目前尚未建立Tarceva在已核准的適應症對18歲以下病人的安全性及有效性。

## 7.4 老年人使用

在參與隨機非小細胞肺癌試驗的所有病人中，有62%的年齡低於65歲，並有38%為65歲(含)以上的病人。這兩個年齡群中的存活效益並無明顯差異。[未滿65歲之病人部分，HR = 0.75 (95% CI: 0.6, 0.9)；65歲(含)以上之病人部分，HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0)]。

在任一研究中，較年輕與較高齡的病人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，對老年病人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人中，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%的病人為西方人，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 肝功能受損病人

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）之病人。以Tarceva治療總膽紅素 > 3 x ULN的病人時應特別小心[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人（Child-Pugh B）的曝露量與肝功能適當之病人（包括原發性肝癌或肝轉移之病人）相似[參見用法用量(2.2)及臨床藥理(10.2)]。

## 7.8 腎功能受損病人

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病人所進行的臨床研究。

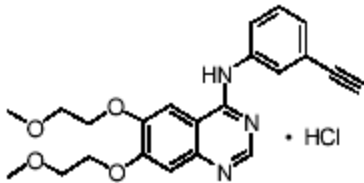
## 8. 過量

曾經對健康受試者投予口服劑量最高達1,000毫克的Tarceva，和在癌症病人投予最高達每週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

ATC code L01EB02

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  $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$ ，分子量為 429.90。此分子在 25°C 之溫度下的 pKa 值為 5.42。Erlotinib鹽酸鹽僅微溶於水、略溶於甲醇、且幾乎不溶於氰甲烷(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)。賦形劑: cellulose microcrystalline、lactose monohydrate、sodium starch glycolate、magnesium stearate、sodium laurilsulfate、hypromellose、hydroxypropyl cellulose、titanium dioxide及macrogol 400。

## 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 $\alpha$ -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之病人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。在清除率與病人的年齡、體重或性別等共變數之間，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，目前為抽煙病人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<sub>0-∞</sub>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人(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)和病人須知(14)]。

### **特殊族群**

#### **肝功能受損病人**

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）之病人。以Tarceva治療總膽紅素 > 3 x ULN的病人時應特別小心[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人（Child-Pugh B）的曝露量與肝功能適當之病人（包括原發性肝癌或肝轉移之病人）相似。

#### **腎功能受損病人**

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病人所進行的臨床研究。

## **11 非臨床安全性**

### **11.1 致癌性、基因毒性、生育力損害、生殖毒性**

#### **致癌性**

在非臨床研究中並未發現有可能致癌的證據；Erlotinib在遺傳毒性研究中沒有遺傳毒性，也沒有染色體傷害性(clastogenic)。以超過人體治療暴露量的erlotinib在大鼠和小鼠進行兩年的致癌性研究結果為陰性。

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。

#### **基因毒性**

Erlotinib在一系列的標準基因毒性測試是陰性的

#### **生育力損害**

在給予公鼠和母鼠接近最大耐受劑量(MTD)之研究中並未觀察到生育力受損。

#### **生殖毒性**

在大鼠和兔子之生殖毒性測試資料顯示，暴露於接近最大耐受劑量(MTD)和/或具有母體毒性劑量之erlotinib後，具有胚胎毒性但沒有致畸胎性或產前/後生理或行為發展異常的證據。在這些研究中，在大鼠和兔子發生母體毒性之血漿暴露濃度與給予人體erlotinib150毫克後之血漿暴露濃度相似。

## **12 臨床研究**

## 12.1 非小細胞肺癌(NSCLC) - 以Tarceva做為單一治療用藥療法

### **具EGFR-TK突變病人之第一線治療：**

Tarceva用於EGFR突變之非小細胞肺癌(NSCLC)病人第一線治療的療效已於一項隨機、開放、第三期臨床試驗(ML20650, EURTAC)中證實。此項試驗是執行在先前未接受過化學或全身性抗腫瘤治療具有EGFR酪胺酸激酶結構突變(exon 19缺失或 exon 21突變)之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)(第IIIB-IV期)之白種人病人。病人以1：1 隨機分配到接受Tarceva150 毫克或以含鉑金類藥物的雙藥物化學療法達4個週期。

主要試驗指標是試驗主持人評估的無惡化存活期 (PFS)，在預先計畫的期間分析(n=153)結果，Tarceva 組(n=77)相較於化學療法治療組(n=76)之風險比率為0.42 (95 % CI, 0.27 - 0.64) (p<0.0001)。也觀察到疾病惡化或死亡的風險比率降低58%。中位無惡化存活期，於Tarceva組及化學療法治療組分別為9.4個月及5.2個月，而客觀反應率(ORR)分別為54.5%及10.5%。無惡化存活期 (PFS) 結果，經由獨立之影像資料評估確認後(independent review of the scans)，於Tarceva 組及化學療法治療組之中位無惡化存活期分別為10.4個月及5.4個月，其風險比率為0.47 (95% CI, 0.27 - 0.78) (p = 0.003)。整體存活期在資料截止日期Jan 26, 2011時，尚無足夠檢定力可以呈現統計學上的意義，由初步分析資料結果可知，中位整體存活期，於Tarceva組及化學療法治療組分別為19.3個月(95% CI 15.9-26.8)及19.5(16.1-not assessable) (HR 1.04, 95% CI 0.65-1.68; P=0.87)。大部分化學療法治療組病人(76%) 在試驗治療結束後接受EGFR酪胺酸激酶抑制劑的治療。

在整體存活期有62% maturity的更新分析資料顯示，整體存活期風險比率為0.93 (95 % CI, 0.64 - 1.36, p=0.7149)。此分析觀察到高度交叉治療的狀況，大部分化學療法治療組病人(82%)在試驗治療結束後接受EGFR酪胺酸激酶抑制劑的治療，且除了2位病人外，所有病人皆是接受Tarceva治療。在此項更新分析中之無惡化存活期結果仍與期中分析時的結果一致。試驗主持人評估的無惡化存活期 (PFS) 中位數，於Tarceva 組及化學療法治療組之結果分別為10.4個月及5.1個月(HR = 0.34, 95% CI, 0.23-0.49, P<0.0001)。

### **第一線維持療法：**

Tarceva在非小細胞肺癌第一線維持療法的療效及安全性已於一項隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 (BO18192) 中顯示。此項試驗是在889 位有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人中進行的，這些病人在先前接受四個週期以含鉑金類藥物為基礎的雙藥物化學療法時皆無疾病惡化情形。病人以1：1 隨機分配到接受每天一次之口服Tarceva150 毫克或安慰劑。此試驗的主要療效指標是所有病人及腫瘤EGFR IHC 陽性病人的無惡化存活期 (PFS)。兩組病人的基準期人口及疾病特徵是相當的。

在試驗BO18192 (SATURN)中，整體族群在主要療效指標無惡化存活期(PFS)[風險

比為0.71,  $p < 0.0001$ ]及次要療效指標整體存活率(OS)[風險比為0.81,  $p=0.0088$ ]上均顯示獲益；然而在對具EGFR活化性突變之病人( $n=49$ )進行預先定義之探索性分析時觀察到最大的益處，其在無惡化存活期(風險比為0.10; 95 % CI: 0.04-0.25;  $p < 0.0001$ )與整體存活率(風險比為0.83; 95 % CI: 0.34-2.02)上顯示出重大益處。在安慰劑組的次族群病人中，有67%具EGFR突變陽性，接受了第二線或更後線的上皮細胞生長因子接收器-酪胺酸酶抑制劑(EGFR-TKI)治療。具EGFR野生型(wild type)腫瘤的病人( $n=388$ )，其無惡化存活期(PFS)之風險比為0.78(95 % CI: 0.63-0.96;  $p=0.0185$ )，而整體存活率之風險比為0.77(95 % CI: 0.61-0.97;  $p=0.0243$ )。試驗 BO25460 (IUNO)係針對 643 位其腫瘤不具 EGFR 活化性突變(exon 19 缺失或 exon 21 L858R 突變)且已接受 4 個週期含鉑金類藥物為基礎的化學療法後未惡化之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人進行研究。

此試驗目標係比較 erlotinib 用於第一線維持療法與在疾病惡化時服用 erlotinib 之整體存活率(OS)，而此試驗並未達到其主要療效指標。Tarceva 用於第一線維持療法時的整體存活率(OS)並未優於其用於腫瘤不具 EGFR 活化性突變病人之第二線治療(風險比為 1.02; 95% CI: 0.85-1.22;  $p=0.82$ )。在次要療效指標無惡化存活期(PFS)則顯示在維持療法上 Tarceva 與安慰劑並無差異(風險比為 0.94; 95% CI: 0.80-1.11;  $p=0.48$ )。

依據試驗 BO25460 (IUNO)之資料，Tarceva 不建議使用於不具 EGFR 活化性突變病人之第一線維持治療。

### **第二線/第三線治療**

有一項針對731位治療先前曾接受至少一種化學療法無效的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的病人，所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗來評估單一藥物 Tarceva 的療效與安全性。這些病人在以2:1的比例隨機分組之後，分別接受每天口服一次150毫克的Tarceva或安慰劑的治療(488人使用Tarceva，243人使用安慰劑)，直到出現疾病惡化現象或出現無法接受的毒性為止。研究的評估指標包括整體存活期、療效反應率、以及無惡化存活期(PFS)。另外也針對療效反應持續時間進行評估。主要的評估指標為整體存活期。這項研究共橫跨17個國家。

表3摘要說明了研究對象人口統計學特性與疾病特性。兩個治療組的人口統計學特性的分佈相當一致。約有三分之二的病人為男性，有將近四分之一之病人的基準 ECOG 活動能力狀態(performance status; PS)為2，並有9%之病人 ECOG PS 的基準值為3。有50%的病人先前僅曾接受過一種化學療法。這些病人約有四分之三曾有抽煙的習慣。

- 表3：人口統計學與疾病特性



特性	TARCEVA (N=488)		安慰劑(N=243)	
	N	(%)	N	(%)
性別				
女性	173	(35)	83	(34)
男性	315	(65)	160	(66)
年齡(歲)				
<65	299	(61)	153	(63)
≥65	189	(39)	90	(37)
種族				
白種人	379	(78)	188	(77)
黑人	18	(4)	12	(5)
亞洲人	63	(13)	28	(12)
其他人種	28	(6)	15	(6)
ECOG活動能力的基準狀態*				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
前6個月的體重減輕程度				
<5%	320	(66)	166	(68)
5-10%	96	(20)	36	(15)

>10%	52	(11)	29	(12)
不明	20	(4)	12	(5)
抽煙史				
從未抽煙	104	(21)	42	(17)
目前或曾經為抽煙者	358	(73)	187	(77)
不明	26	(5)	14	(6)
組織學分類				
腺癌	246	(50)	119	(49)
鱗狀細胞癌	144	(30)	78	(32)
未分化大細胞癌	41	(8)	23	(9)
混合型 非小細胞癌	11	(2)	2	(<1)
其它	46	(9)	21	(9)
初次診斷至接受隨機分組所 經過的時間(月)				
<6	63	(13)	34	(14)
6-12	157	(32)	85	(35)
>12	268	(55)	124	(51)
進入基準期前對先前之治療 的最佳反應*				
完全反應CR/部份反應PR	196	(40)	96	(40)
病情惡化PD	101	(21)	51	(21)
疾病穩定SD	191	(39)	96	(40)
進入基準期前曾接受的療程 數*				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
進入基準期前是否曾使用鉑 金類藥物治療*				
是	454	(93)	224	(92)
否	34	(7)	19	(8)

\*分層因子採用基準期之值；分佈情形略不同於隨機分派時所報告的數值。

研究的結果如表4所示。

■ 表4：療效結果

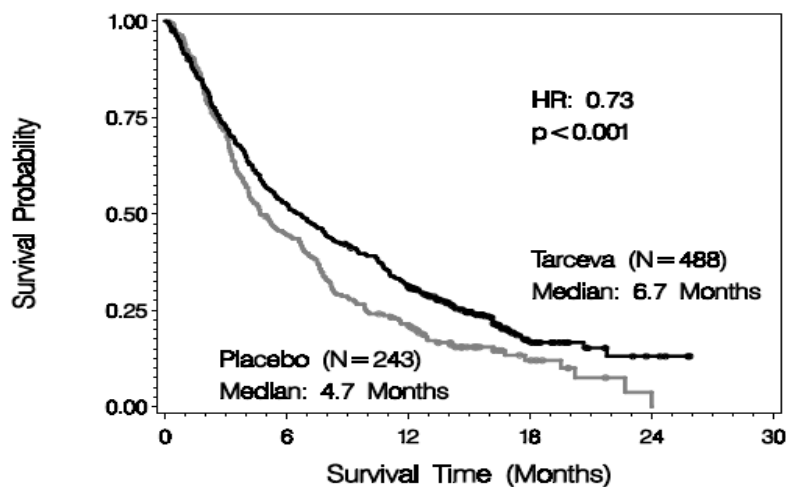
	Tarceva	安慰劑	風險比率(1)	95% CI	p值
整體存活時間	中位數 6.7個月	中位數 4.7個月	0.73	0.61 – 0.86	<0.001 (2)
1年存活率	31.2%	21.5%			
無惡化存活期	中位數 9.9週	中位數 7.9週	0.59	0.50 – 0.70	<0.001 (2)

腫瘤反應率 (CR+PR)	8.9%	0.9%			<0.001 (3)
反應持續時間	中位數 34.3週	中位數 15.9週			

- (1) 涵蓋下列共變數的Cox迴歸模型(Cox regression model)：ECOG活動能力狀態、先前曾接受的療程數、先前是否曾使用鉑金類藥物治療、對先前之化學療法的最佳療效反應。
- (2) 依據ECOG活動能力狀態、先前曾接受的療程數、先前是否曾使用鉑金類藥物治療、對先前之化學治療的最佳療效反應等因素進行分層的雙邊對數系列檢定法(Log-Rank test)。
- (3) 雙邊費氏精確率檢定法(Fisher's exact test)

研究人員針對所有具治療意向的受試者評估存活狀況。圖1即為依據整體存活狀況所描繪的Kaplan-Meier曲線圖。主要的存活狀況分析方式與PFS分析方式為依據ECOG活動能力狀態、先前曾接受的療程數、先前是否曾使用鉑金類藥物治療、對先前之化學治療的最佳療效反應等因素進行分層的雙邊對數系列檢定法。

圖一：治療組病人整體存活Kaplan-Meier



註：HR值係源自涵蓋下列共變數的Cox迴歸模型：ECOG活動能力狀態、先前曾接受的療程數、先前是否曾使用鉑金類藥物治療、對先前之化學治療的最佳療效反應。P值係源自依據ECOG活動能力狀態、先前曾接受的療程數、先前使用鉑金類藥物治療的狀況、對先前之化學治療的最佳療效反應等因素進行分層的雙邊對數系列檢定法。

在一項針對目前抽菸(平均值為 38 包-年)、先前曾接受過化學治療無效的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)病人，所進行的雙盲、隨機分配之第三期臨床試驗(MO22162, CURRENTS)來比較 Tarceva 的二個劑量(300 毫克 vs. 150 毫克)；在無惡化存活期(PFS)上 Tarceva 300 毫克並未顯示出優於建議劑量(PFS 分別為 7.00 周及 6.86 周)，而在這個研究中並未依據 EGFR 突變狀態加以選擇病人。

## 12.2 非小細胞肺癌（NSCLC） - Tarceva與化學療法併用

兩項針對1000名以上患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線病人所進行的多中心、安慰劑對照性、隨機分組試驗的研究結果顯示，將Tarceva和以含鉑金類藥物為基礎的化學療法[carboplatin加paclitaxel (Tarceva組，N=526)或gemcitabine加cisplatin (Tarceva組，N=580)]併用並不具任何臨床效益。

## 12.3 免疫原性

不適用。

## 13 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。

## 14 病人須知

如果出現下列徵兆或症狀，應建議病人立即就醫[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，應與病人討論預防措施，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。具乾燥特質的痊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 毫克膜衣錠

12-1000 粒 PVC-ALU 鋁箔盒裝

100 毫克膜衣錠

3-1000 粒 PVC-ALU 鋁箔盒裝

150 毫克膜衣錠  
2-1000 粒 PVC-ALU 鋁箔盒裝

本藥須由醫師處方使用

CDS 18.0\_04.18-TAR-3B01

2021年9月

”瑞士”得舒緩膜衣錠 25 毫克 衛部藥輸字第 026872 號

”瑞士”得舒緩膜衣錠 100 毫克 衛部藥輸字第 026873 號

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

委託包裝廠(貼標及置入仿單): 裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

”瑞士”得舒緩膜衣錠 150 毫克 衛部藥輸字第 026874 號

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

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：台北市松仁路 100 號 40 樓、40 樓之 1、41 樓之 1

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。