

常用適應症 (藥物於 2003 年 FDA 允許上市)

- 晚期非小細胞肺癌治療(用過前線化學治療)(2003)
- 轉移性非小細胞肺癌第一線治療(Epidermal growth factor receptor (EGFR) positive, exon 19 deletions or exon 21 (L858R) EGFR) (2015)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Previously-treated advanced non-small-cell lung cancer	[INTEREST] Randomized control trial, phase 3, non-inferiority design. Gefitinib vs Docetaxel The Lancet 372.9652 (2008): 1809-1818.	Gefitinib (N=733) vs Docetaxel (N=733) Rate of clinically relevant improvement(Total FACT-L): 25.1% vs 14.7%, p<0.0001 OS(Months) 7.6 vs 8.0, HR=1.04 (95% CI 0.93–1.18), Common grade 3/4 AE: Acne, diarrhea	每日口服 Gefitinib 250mg 直到疾病惡化或無法忍受副作用。
Previously-untreated advanced non-small-cell lung cancer (first-line, Asian)	[IPASS] Randomized control trial, phase 3 Gefitinib vs Carboplatin/Paclitaxel (CP) NEJM 361.10 (2009): 947-957.	Gefitinib (N=590) vs CP(N=561) ORR: 43.0% vs 32.2%, p<0.001 Rate of clinically relevant improvement(Total FACT-L): 48.0% vs 40.8%, p=0.01 mPFS(Months) 9.5 vs 6.3, HR=0.48 (95% CI 0.36–0.64) Common grade 3/4 AE: Rash and acne, diarrhea	每日口服 Gefitinib 250mg 直到疾病惡化或無法忍受副作用。

Previously-untreated advanced non-small-cell lung cancer (first-line, Caucasian)	[IFUM] Randomized control trial, phase 4, single arm British journal of cancer 110.1 (2014): 55-62.	N=106 (EGFR+) ORR: 69.8% mPFS(Months): 9.7 (95% CI 8.5-11.0) Common grade 3/4 AE: Rash, diarrhea	每日口服 Gefitinib 250mg 直到疾病惡化或無法忍受副作用。
--	--	---	--------------------------------------

* OS: overall survival, HR: hazard ratio, ORR: Overall response rate, mPFS: medium progression free survival

作用機轉

Gefitinib 為一種隸屬於酪胺酸激酶抑制劑(Tyrosine kinase inhibitor, TKI) · 可以抑制一種叫做表皮生長因子接受體的蛋白質 · 以達到抑制癌細胞生長的效果。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有10-30% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：低度抑制 · 貧血(7%)、嗜中性白血球低下(3%)、血小板低下(1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管：周邊水腫(25%)
2. 中樞神經系統：失眠(15%)、疲倦(14%)
3. 皮膚系統：紅疹(52%)、皮膚乾燥(24%)、搔癢(18%)、甲溝炎(14%)、痤瘡(11%)、掉髮(5-11%)
使用外用藥品能夠有效改善症狀。
4. 胃腸道消化系統：腹瀉(29-47%; 3/4級:3%)、厭食(19-20%)、噁心(17-18%)、嘔吐(13-14%)、食慾減低(17%)、口腔黏膜炎(7-13%)、便秘(12%)
藥物的調整 · 都可達有效的症狀控制。
5. 泌尿系統：蛋白尿(8-35%)

6. 肝臟系統：血中AST、ALT上升(8-40%; 3/4級2-5%)

7. 神經肌肉系統：虛弱(18%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 常用劑量：口服250 mg，一天一次
- 腎功能不全者劑量調整：不需要調整劑量(極少從腎臟排除，<4% of gefitinib and metabolites)
- 肝功能不全者劑量調整：不需要調整劑量
 - 治療期間發生AST、ALT上升：停藥14天，直到副作用恢復至1級可重新開始。
 - 治療期間發生嚴重肝功能不全(Child C)：永久停用Gefitinib

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 皮膚系統：使用 Gefitinib 者約有一半的人會發生，大皰性皮膚病、Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN)等等。

副作用	處理
皮膚反應	<ul style="list-style-type: none">■ 包含紅疹或瘙癢等，若發生三級以上副作用，停藥 14 天，直到副作用恢復至 1 級可重新開始。■ 嚴重膿泡性、發泡性、脫皮性的皮膚反應則永久停用 Gefitinib

- 胃腸消化系統：腹瀉的發生率約為 30%以上(3/4 級也有報告)，胃腸道穿孔十分少見，但若發生後則須永久停用 Gefitinib 治療。

副作用	處理
腹瀉	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若發生三級以上副作用，停藥 14 天，直到副作用恢復至 1 級可重新開始。 ■ 可給予 Loperamide 症狀治療，避免脫水。
胃腸道穿孔	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 Gefitinib

- 呼吸系統：間質性肺部疾病(Interstitial lung disease, ILD)或類 ILD 的肺部副作用(急性呼吸道窘迫症候群、肺浸潤、肺纖維化都曾有少數報告，也曾有 3 級以上或致死的案例。若發生需永久停用 Gefitinib

副作用	處理
呼吸困難、咳嗽、發燒等呼吸道症狀	若發生三級以上副作用，停藥 14 天，直到副作用恢復至 1 級可重新開始。
間質性肺部疾病	永久停用 Gefitinib

- 肝臟系統

副作用	處理
AST、ALT 上升	停藥 14 天，直到副作用恢復至 1 級可重新開始。並固定監測肝功能嚴重肝功能不全(Child C)則永久停用 Gefitinib。

- 其他

副作用	處理
眼睛症狀如角膜炎、結膜炎、睫毛增生、瞼緣炎等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停藥 14 天，直到副作用恢復至 1 級可重新開始。 ■ 持續的化膿性角膜炎則永久停用 Gefitinib。

➤ NCI CTCAE v5.0 :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Rash/Acne	丘疹和/或膿胞 <10% 身體表面積	丘疹和/或膿胞 10%-30% 身體表面積; 日常活動受限。	丘疹和/或膿胞 > >30% 體表面積; 日常生活活動受限; 雙重感染, 需要口服抗生素。	丘疹和/或膿胞, 有擴大雙重感染, 需要針劑的抗生素; 危及生命, 需緊急處理。
Erythema multiforme 紅疹 (丘形小粒, 高出於皮膚表面, 呈局限性突起的紅色疹子)	斑疹或丘疹 (原發性病變: 平坦突起, 可觸摸得到之病變, 但皮表未破損, 通常小於 0.5 公分) 身體表面積 <10%	斑疹或丘疹或紅斑 佔 10% 至 30%; 日常工具操作活動受限。	斑疹或丘疹 >30%; 日常自我照顧受限。	全身性脫皮、潰瘍, 或水泡性皮炎。危及生命, 需緊急處理。
Rash maculo- papular(斑丘疹) 皮膚紅斑 不同時期有多種形狀。多見於手足。以紅斑為主兼有丘疹、水疱等多型性損害的急性炎症性皮膚病。	斑丘疹面積佔體表 <10%	斑丘疹佔 10-30% 體表面積, 可能有/沒有(瘙癢、灼熱、皮膚緊繃, 日常工具操作活動受限。或斑丘疹佔 >30% 體表面積, 但症狀無或輕微。	斑丘疹面積佔體表 >30% 自我照顧受限	
腹瀉 Diarrhea	比自己每日基本次數, 增加 <4 次大便/一天。大腸造口量比基本量稍微增加。	比自己每日基本次數, 增加 4 到 6 次大便/一天。大腸造口量比基本量中度增加。工具操作能力受限。	比自己每日基本次數, 增加 7 次大便/一天; 失禁; 需住院; 自我照護能力受到限制。	危及生命; 需要緊急處理

ALT elevation (alanine aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常, 1.5-3x 基礎值就不正常	v4: >3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
AST elevation (Aspartate aminotransferase)	>ULN to 3 x ULN 如果基礎值正常, 1.5-3x 基礎值就不正常	>3 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
Corneal ulceration 眼角膜潰爛			損及眼睛的角膜潰爛, 無穿孔。	眼角穿孔
Dyspnea (呼吸困難)	中等費力下, 呼吸急促	小出力, 呼吸急促 工具操作能力受限。	休息下, 呼吸急促, 自我照顧受限	危及生命; 需要緊急處理
Pneumonitis /pulmonary infiltrates (肺炎\)	無症狀; 影像發現不需醫療介入	有症狀 工具操作能力受限	有症狀; 需用氧氣 自我照顧受限	危及生命; 呼吸衰竭需用呼吸器

藥物交互作用

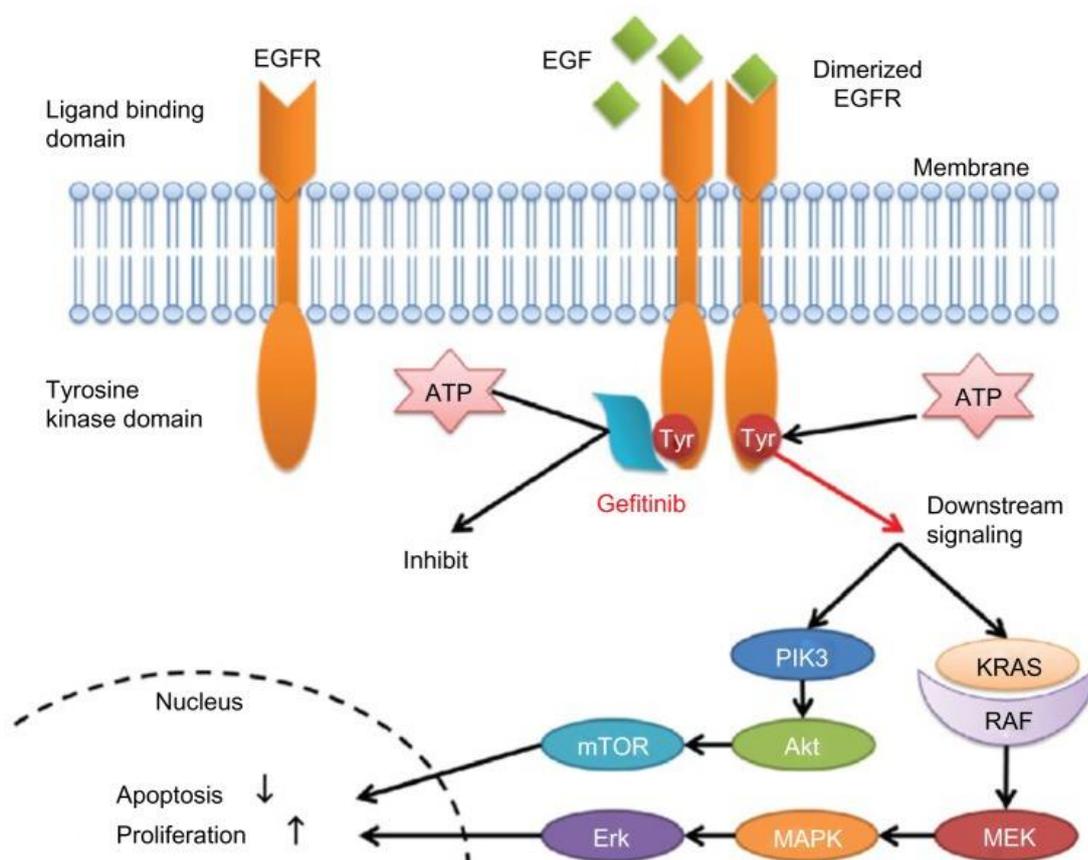
- 經由肝臟代謝, 為CYP3A4(Major)及CYP2D6(Minor)的substrate
- 詳細藥物交互作用請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 肝功能指數(AST、ALT、billirubin, baseline and periodically)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有HBV感染的病史, 在檢測後, 需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 固定監測皮膚、腸胃道、眼睛、肺部等副作用。

機轉

Gefitinib is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) which reversibly inhibits kinase activity of wild-type and select activation mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR). EGFR is expressed on cell surfaces of normal and cancer cells and has a role in cell growth and proliferation. Gefitinib prevents autophosphorylation of tyrosine residues associated with the EGFR receptor, which blocks downstream signaling and EGFR-dependent proliferation. Gefitinib has a higher binding affinity for EGFR exon 19 deletion and exon 21 (L858R) substitution mutation than for wild-type EGFR.



Yuan, Ying, et al. "Critical appraisal of the role of gefitinib in the management of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer." *OncoTargets and therapy* 7 (2014): 841.

藥師小叮嚀

1. 通常一天一次，固定時間服用，食物並沒有太大影響，若錯過服藥時間，想起來的時間在12小時以內可以補吃劑量，若超過12小時則直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 無法吞服或管灌之病人，可以將一顆錠劑放入35°C 120-240ml的溫水中，攪拌約15分鐘，等藥錠完全溶解後，直接飲用或管灌。飲用完畢後請再用120-240ml的溫水裝入杯中飲用，確保完整服用藥品；管灌者則用120-240ml的溫水沖洗管路。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 服藥期間建議避開葡萄柚汁、柚子、楊桃，原因可能會減少藥品代謝而進而增加副作用的可能性。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥2週後才可進行哺乳。
6. 婦女若有懷孕可能性，在使用此藥期間皆須避孕，直到治療結束後2週
7. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 常見副作用為皮膚與腸胃道症狀，通常能使用其他藥品症狀治療，若非3級以上副作用不建議停藥。請參照副作用症狀解釋與自我照護中<痤瘡型皮疹>及<腹瀉>的章節。
9. 臨床監測項目: 肝臟功能以及固定監測皮膚、腸胃道、眼睛、肺部等副作用。