

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：陳小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23255

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年05月13日

發文字號：111裕字-第000773號

主旨：本公司銷售台灣諾華股份有限公司之產品「Tafinlar Capsules 75mg (泰伏樂膠囊75毫克)」(衛部藥輸字第026579號)製造廠及外包裝變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣諾華股份有限公司之產品「Tafinlar Capsules 75mg (泰伏樂膠囊75毫克)」(衛部藥輸字第026579號)承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號MB8434起製造廠及外包裝變更，
 1. 成品製造廠變更為「Siegfried Barbera, S.L.」Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles Barcelona, Spain。
 2. 紙盒：尺寸變更，商標位置變更。
 3. 製造廠變更，分裝及包裝廠變更，批號資訊位置及排版變更。
- 三、除上述有所變更外，其餘成份、含量、療效等均維持不變。
- 四、特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、新舊包裝圖檔及相關資料。





台灣諾華股份有限公司 函

公司地址：台北市民生東路三段 2 號 8 樓
承辦人：張家凱 Kyle Chang
電話：02-2322-7777

受文者：裕利股份有限公司
發文日期：中華民國 111 年 5 月 10 日
發文字號：ON-BU-2022022

主旨：本公司產品 Tafinlar 製造廠及外包裝變更相關事宜。

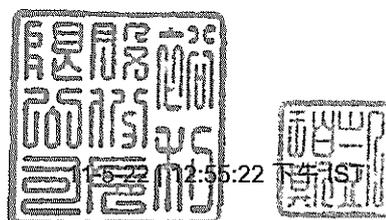
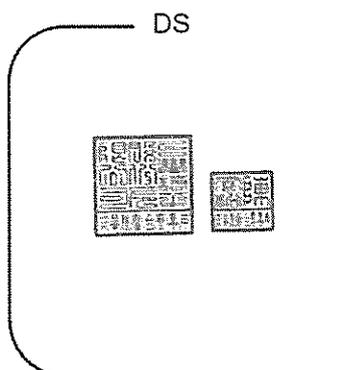
說明：通知 貴公司，自 MB8434 批號開始，Tafinlar Capsules 75 mg 泰伏樂膠囊 75 毫克製造廠及外包裝變更一事。

一、自 MB8434 批號開始，Tafinlar Capsules 75 mg 泰伏樂膠囊 75 毫克會做以下變更

1. 成品製造廠變更為「Siegfried Barbera, S.L.」(Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles Barcelona, Spain)。
2. 紙盒尺寸變更，商標位置變更，製造廠變更，分裝及包裝廠變更，批號資訊位置及排版變更。
3. 排版變更，製造廠變更，批號資訊位置及排版變更。
4. 其餘項目不變。
5. 詳細變更項目請參考以下圖示

二、懇請 貴公司協助通知相關採購醫院之藥事人員，以確保調劑作業順利。

台灣諾華股份有限公司
諾華腫瘤(台灣)
陳喬松





產品名稱：Tafinlar Capsule 75 mg

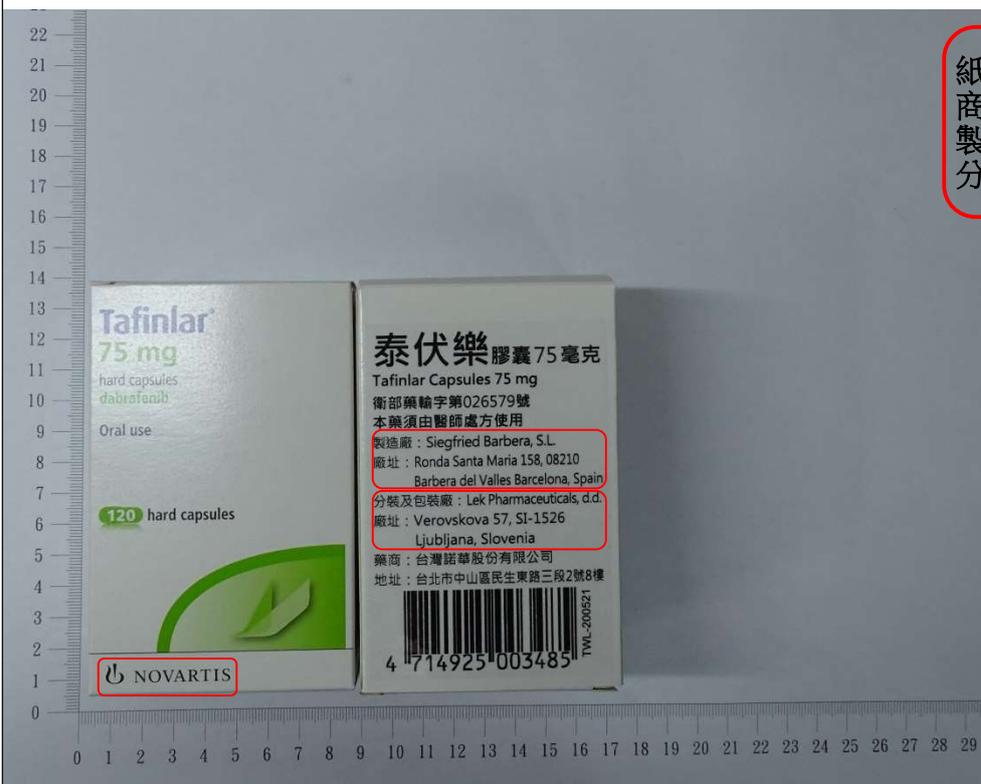
泰伏樂膠囊75 mg

新包裝始於批號：MB8434

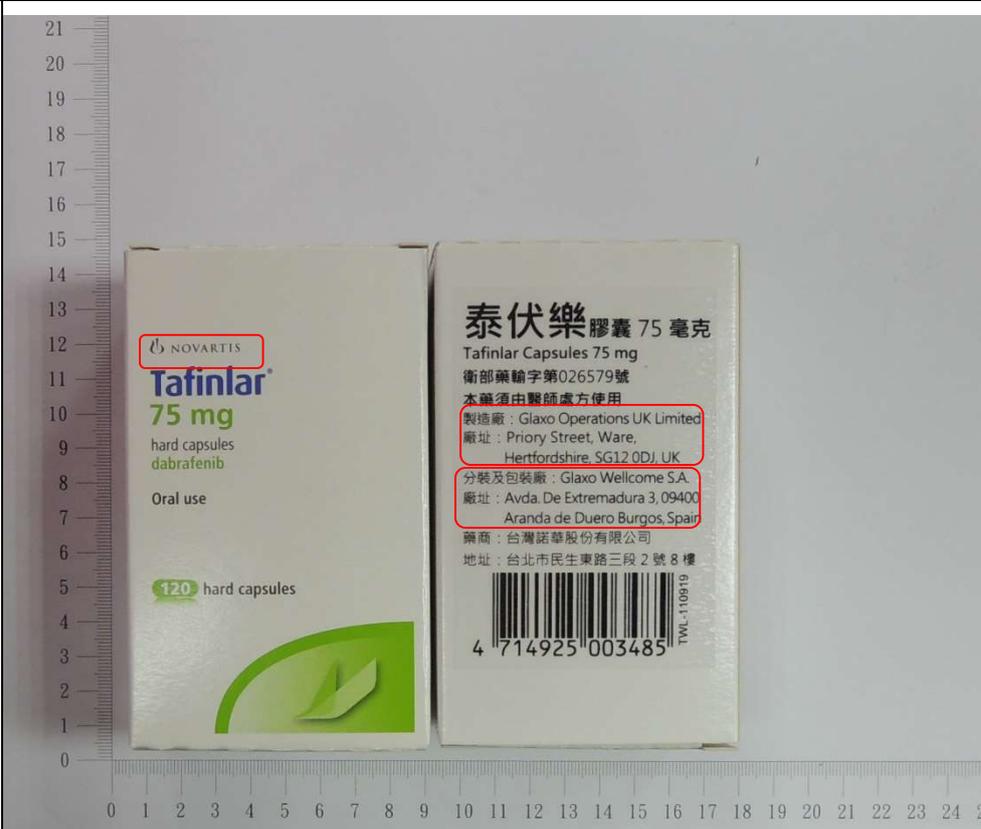
1. 紙盒尺寸變更，商標位置變更，製造廠變更，分裝及包裝廠變更，批號資訊位置及排版變更。
2. 排版變更，製造廠變更，批號資訊位置及排版變更。
3. 其餘項目不變。

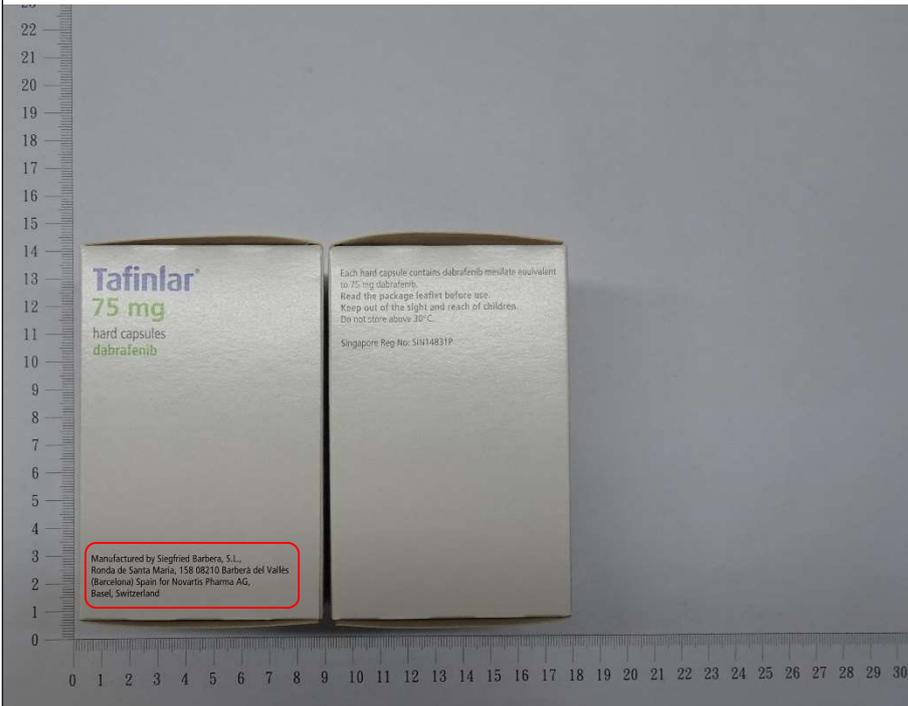
紙盒內容

新包

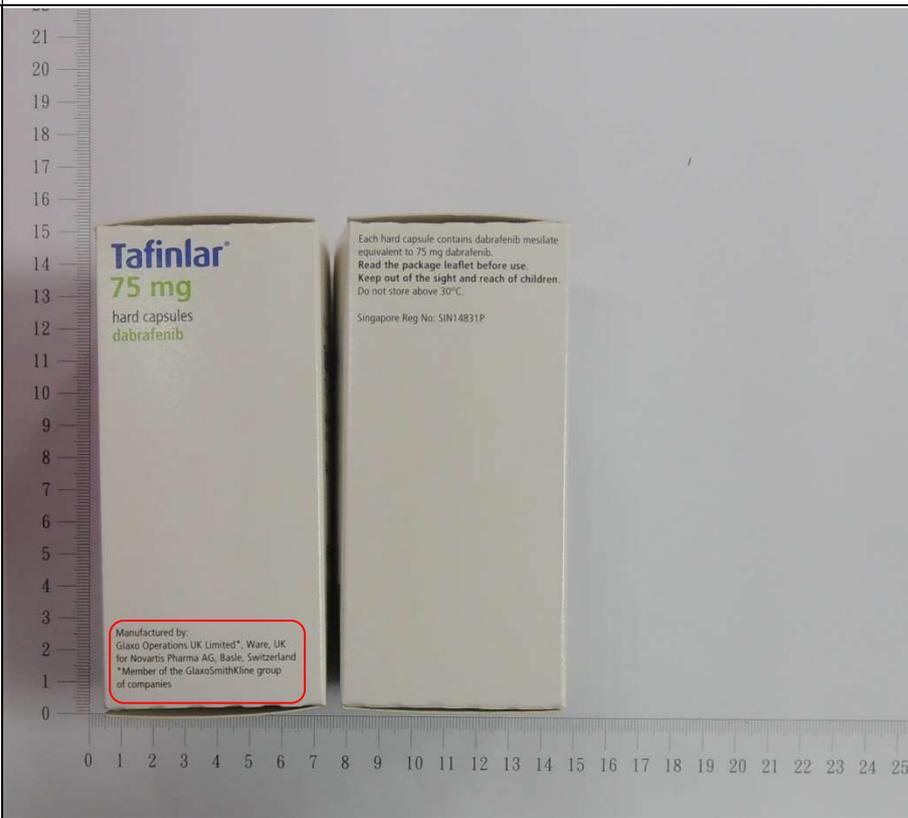


舊包



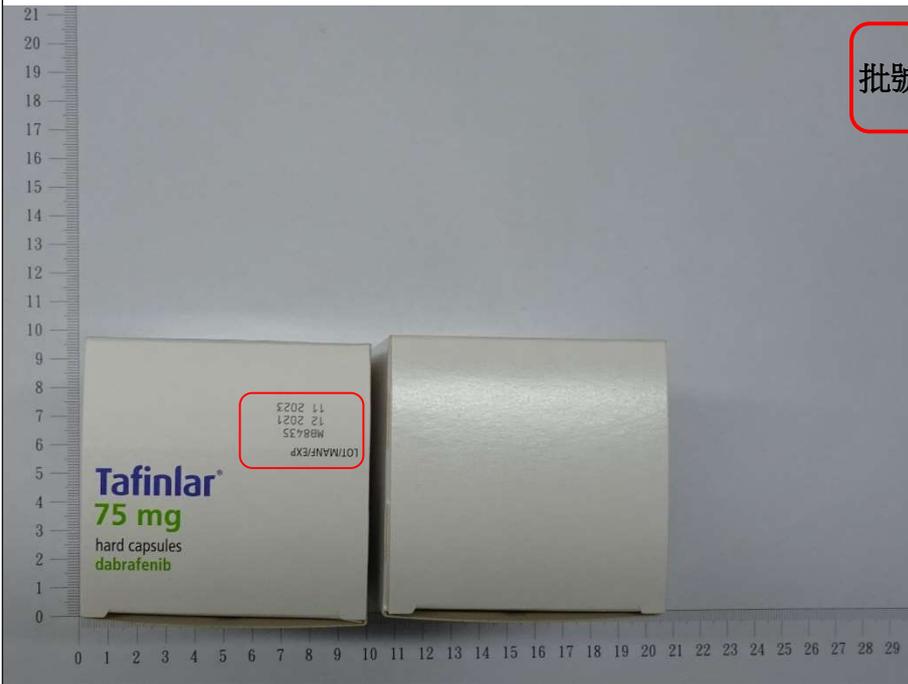
紙盒內容
新包


製造廠變更

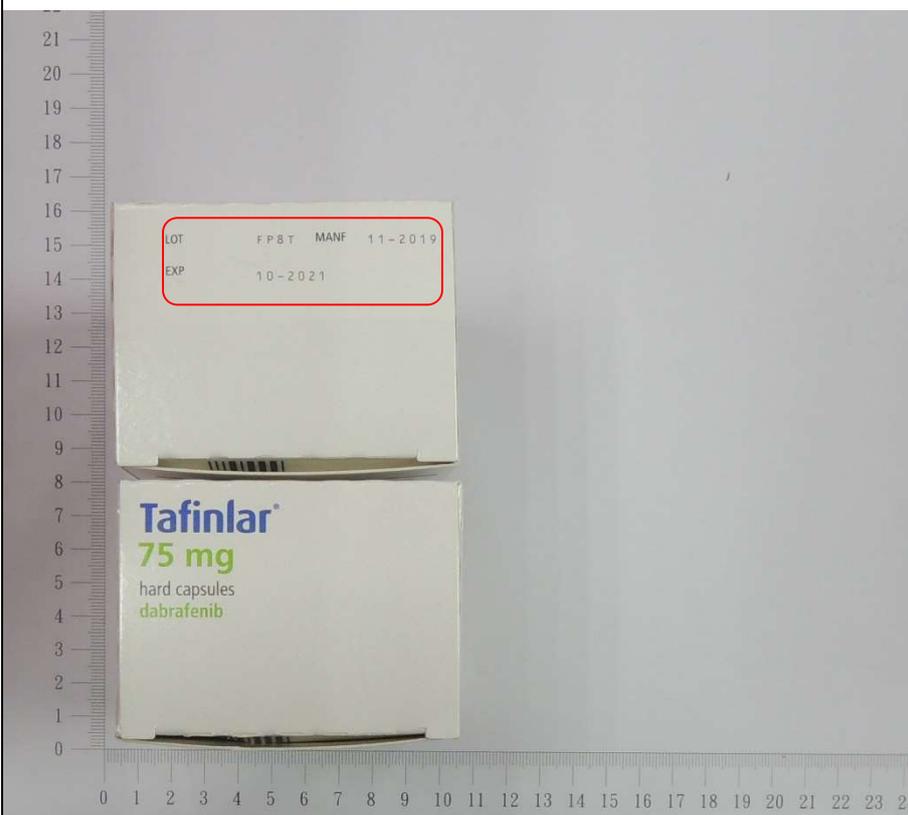
舊包


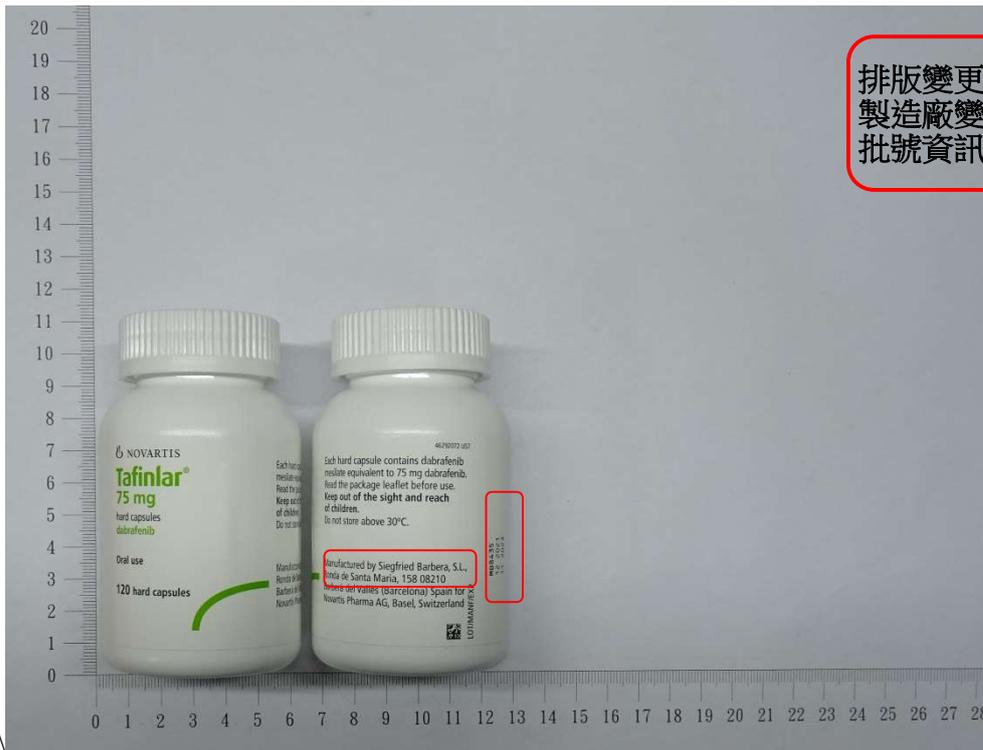
紙 盒 內 容

新
包

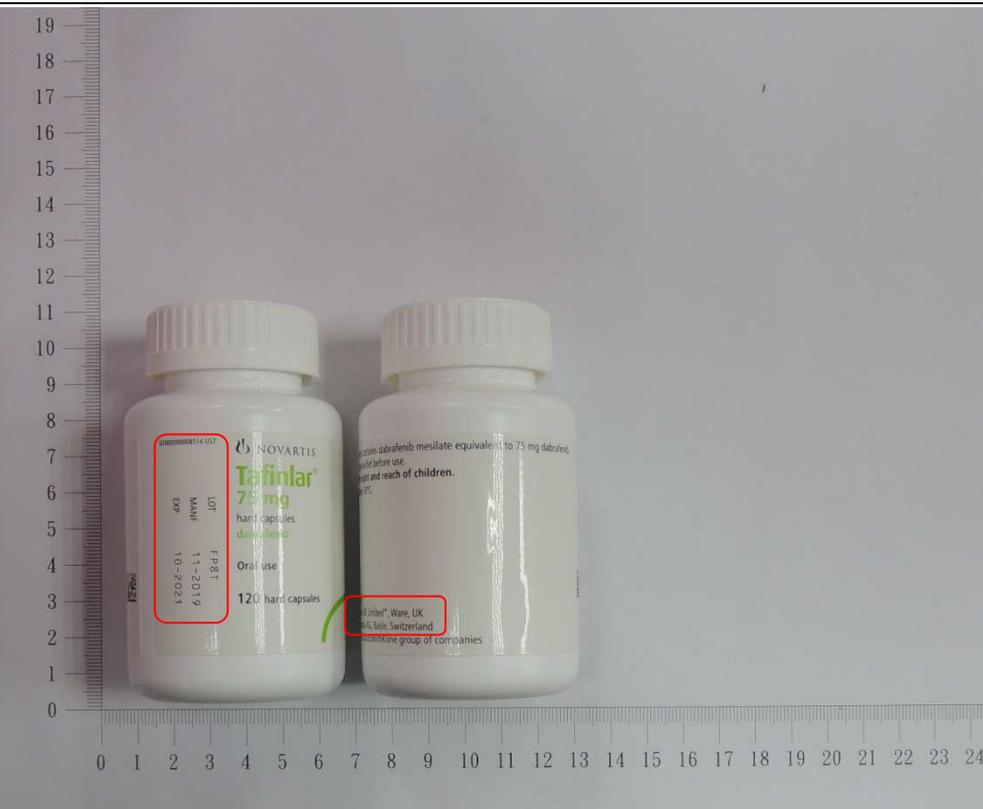


舊
包



內包裝內容
新包


排版變更
製造廠變更
批號資訊位置及排版變更

舊包


正本

檔 號：
保存年限：

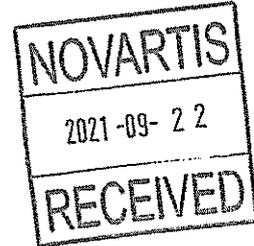
衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：
聯絡人及電話：林宏儒02-27878462
電子郵件信箱：weiting0825@fda.gov.tw

10062

台北市中山區民生東路3段2號8樓

受文者：台灣諾華股份有限公司



發文日期：中華民國110年9月16日

發文字號：衛授食字第1106808907號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本1張

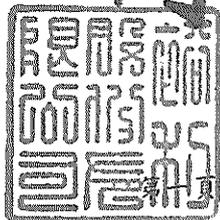
主旨：貴公司申復藥品許可證「泰伏樂膠囊75毫克」(衛部藥輸字第026579號)成品製造廠、分包裝廠及直接包裝材質變更一案(原案號：1096015685)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年5月31日諾華規字第2021053104號藥品變更登記申請書及110年5月31日諾華規字第2021053102號函。
- 二、核准變更項目：
 - (一)成品製造廠變更為「Siegfried Barbera, S.L.」(Ronda Santa María, 158, 08210 Barberá del Vallés, Barcelona, Spain)。
 - (二)分包裝廠變更為「Lek Pharmaceuticals d.d.」(Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia)。
 - (三)直接包裝材質「瓶蓋封口墊片」材質變更為poly (ethylene-vinyl acetate)。

正本：台灣諾華股份有限公司
副本：

部長陳時中



(共 1 頁)

裝

訂

線

泰伏樂 膠囊 50 毫克 TAFINLAR Capsules 50 mg

新華藥特字第 026578 號

泰伏樂 膠囊 75 毫克 TAFINLAR Capsules 75 mg

新華藥特字第 026579 號

Dabrafenib mesylate

本藥項由醫師處方使用

1. 藥品名稱

Tafinlar 50 毫克膠囊

Tafinlar 75 毫克膠囊

2. 定性與定量組成

每顆膠囊含有相當於 50 毫克或 75 毫克 dabrafenib 的 dabrafenib mesylate。完整的藥品清單請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

硬膠囊，膠囊 1。

Tafinlar 50 毫克膠囊

不透明的紅色膠囊，長約 18 毫米，膠囊殼上印有「GS TEW」及「50 mg」字樣。

Tafinlar 75 毫克膠囊

不透明的藍色膠囊，長約 19 毫米，膠囊殼上印有「GS LHP」及「75 mg」字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症

黑色素瘤

Dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤（請參閱第 5.1 節）。

黑色素瘤的輔助治療

Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變且完全切除之第 III 期黑色素瘤病人的術後輔助治療。

非小細胞肺癌

Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變之晚期非小細胞肺癌成人病人。

4.2 用法用量

應由有經驗的醫師對治療的合適性開始進行 dabrafenib 的治療及劑量調整。

使用 dabrafenib 之前，必須先經過適當的檢測方法確認病人的腫瘤發生 BRAF V600 突變。

Dabrafenib 用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人的療效與安全性目前尚未確立。因此，dabrafenib 不可用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人（請參閱第 4.4 節與第 5.1 節）。

劑量

Dabrafenib 不論單一療法或與 trametinib 併用，建議劑量為每日 150 毫克（兩顆 75 毫克膠囊）每日兩次（相當於每日總劑量 300 毫克）。Dabrafenib 應於餐前至少 2 小時服用，兩劑之間應間隔 12 小時左右。Dabrafenib 應於每天的相同時間服用，以最大程度降低副作用。當與 dabrafenib 併用，trametinib 的建議劑量為 2 毫克每日一次（QD）。

無法服用時應採取之劑量調整建議

Tafinlar 不適用單一療法或與 trametinib 併用，建議劑量為每日口服 150 毫克每日兩次，直到出現無法接受的毒性反應為止。關於 trametinib 之劑量調整，請參閱 trametinib 仿單。

黑色素瘤之輔助治療的建議劑量

Tafinlar 與 trametinib 併用，建議劑量為每日口服 150 毫克每日兩次，病人應接受為期一年的治療，除非在治療期間出現無法接受的毒性反應。關於 trametinib 之劑量調整，請參閱 trametinib 仿單。

非小細胞肺癌的建議劑量

Tafinlar 與 trametinib 併用，建議劑量為每日口服 150 毫克每日兩次，直到出現無法接受的毒性反應為止。關於 trametinib 之劑量調整，請參閱 trametinib 仿單。

治療時間表

應於每日服用三次病人無法再獲得收益或出現無法接受的毒性反應為止（請參閱表 2）。

劑量調整

如果出現一劑 dabrafenib，且距離服用下一劑的時間不到 6 小時，將不可被視為藥物。

當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，若服用一劑 trametinib，只有在距離下一次 trametinib 服用時間超過 12 小時的情況下，方可服用該劑 trametinib。

劑量調整

Dabrafenib 與 trametinib 併用時，若服用一劑 trametinib，只有在距離下一次 trametinib 服用時間超過 12 小時的情況下，方可服用該劑 trametinib。

Dabrafenib 與 trametinib 併用時，若服用一劑 trametinib，只有在距離下一次 trametinib 服用時間超過 12 小時的情況下，方可服用該劑 trametinib。

處理不良反應時可暫停治療，降低劑量或停止治療（請參閱表 1 和表 2）。對於皮膚毒性反應（eSCC）或新發生的原發性黑色素瘤不良反應，並不需要調整劑量（請參閱第 4.4 節）。

如果病人的體溫 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ，應暫停治療，應評估病人是否出現惡化的感染或症狀（請參閱第 4.4 節）。

發生副作用時，只要有效的局部療法可控制症狀發展作用，即不必調整劑量。若局部療法無效，則應暫停 dabrafenib 直到症狀緩解，再以此劑量繼續治療（請參閱第 4.4 節）。

建議的劑量調整方式如表 1 所示，不建議將 dabrafenib 劑量調整至低於 50mg 每日兩次。

表 1：建議的 dabrafenib 劑量調整方式

Table with 3 columns: 劑量階層, Dabrafenib 劑量, Trametinib 劑量. Rows include 起始劑量, 第一次降低劑量, 第二次降低劑量, 第三次降低劑量 (劑量暫停).

劑量暫停為單一療法或與 trametinib 併用時，若不能維持 dabrafenib 劑量則應調整至 50 mg 每日兩次。在劑量調整時，下次調整 trametinib 劑量應至最低 1 mg 每日一次。

*Trametinib 單一療法的劑量及調整方式，請參閱 trametinib 仿單。

建議的劑量調整方式如表 2 所示。當腫瘤病人的不良反應使得有效治療之後，可考慮按劑量降低時相當的步驟重新提高劑量。Dabrafenib 的劑量不可超過 150 毫克每日兩次。

表 2：依據任何不良事件 (AE) 之分級調整 dabrafenib 劑量的方式 (不包括發燒)

Table with 2 columns: 分級 (CTC-AE), Dabrafenib 的建議劑量調整方式. Rows include 第 1 級或第 2 級 (可耐受), 第 2 級 (無法耐受), 或第 3 級, 第 4 級.

*任何不良事件均應按第 2 級 (CTC-AE) 4B 級進行處理。下列事件應重新評估分級。

當以 dabrafenib 併用 trametinib 時發生任何不良反應，則應同時降低兩種藥物的劑量。或同時暫停或停用這兩種藥物。只調整其中一種藥物的劑量或同時停用兩種藥物，這可能導致包括發燒、嘔吐、腹瀉、RAS 突變陽性的皮膚毒性反應、充血性心力衰竭 (CHF) 降低、視網膜病變 (RVO)、視網膜色素上皮剝離 (RPE) 及視網膜病變 (LLD) 等副作用 (主要副作用包括視網膜剝離)。

當 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用且病人的體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 時，應中斷治療。如果出現發燒，在出現發燒症狀時中斷治療，應暫停治療直到體溫降至 38°C 以下。當使用口服降溫藥時，病人應接受適當的症狀和體溫的評估，並採取適當的治療（請參閱第 4.4 節）。

病人發燒症狀解除 24 小時後，dabrafenib 單藥服用或與 trametinib 併用，應以 (1) 相當劑量；(2) 若有反覆發燒，或伴隨嚴重症狀包括發燒、白血球或中性粒細胞的情況，則以劑量一個劑量階層重新開始 dabrafenib 治療，並同時給予適當的解熱藥物作為輔助。

視網膜病變

若視網膜病變有液性剝離或囊性，則不需要調整劑量。若每個視網膜病變無效，應暫時停止使用 dabrafenib 直到視網膜病變穩定，再以劑量一個劑量階層重新開始 dabrafenib 治療。當 trametinib 與 dabrafenib 併用時，trametinib 不須因此調整劑量（請參閱第 4.4 節）。

RAS 突變陽性非皮膚癌患者

針對有 RAS 突變陽性非皮膚癌患者，應將繼續治療的益處及風險納入考量。當 trametinib 與 dabrafenib 併用時，trametinib 不須因此調整劑量。

充血性心力衰竭 (CHF) 降低 / 充血性心力衰竭

當併用 dabrafenib 與 trametinib 時發生 LVEF 值基線降低 $> 10\%$ ，且射血分數低於正常值之下限 (LLN) 時，請參閱 trametinib 仿單 (第 4.2 節) 調整 trametinib 劑量。當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，dabrafenib 不須因此調整劑量。

視網膜病變 (RVO) 及視網膜色素上皮剝離 (RPE)

若併用 dabrafenib 與 trametinib 合併治療視網膜，病人應重新發生的視網膜剝離，例如中央漿液性剝離、視網膜剝離或視網膜脫離。請參閱 trametinib 仿單中調整 trametinib 的劑量。Dabrafenib 與 trametinib 併用發生 RVO 或 RPE 時，dabrafenib 不須調整劑量。

視網膜病變 (LLD) 降低

Dabrafenib 與 trametinib 併用時，針對疑似患有 ILD 或肺炎的病人，包括身上出現新的或惡化的結核症和觀察發現 (含咳嗽、呼吸困難、氣喘、胸悶或痰液) 應在立即向主治醫師處報告。請參閱 trametinib 仿單中調整 trametinib 的劑量。當 dabrafenib 與 trametinib 併用於 ILD 或肺炎的病人時，不須調整 dabrafenib 之劑量。

肝臟功能不全

根據動力學結果顯示，輕度或中度肝臟功能不全的病人，並不需要調整劑量。目前並無任何用於嚴重肝臟功能不全之病人的臨床資料。因此尚無法確定其應如何劑量 (請參閱第 5.2 節)。Dabrafenib 不論單一療法或與 trametinib 併用，用於嚴重肝臟功能不全的病人時應特別小心。

肝臟功能不全

根據動力學結果顯示，輕度肝臟功能不全的病人，並不需要調整劑量。目前並無任何用於嚴重肝臟功能不全之病人的臨床資料。因此尚無法確定其應如何劑量 (請參閱第 5.2 節)。Dabrafenib 不論單一療法或與 trametinib 併用，用於嚴重肝臟功能不全的病人時應特別小心。

肝臟功能不全

根據動力學結果顯示，輕度肝臟功能不全的病人，並不需要調整劑量。目前並無任何用於嚴重肝臟功能不全之病人的臨床資料。因此尚無法確定其應如何劑量 (請參閱第 5.2 節)。Dabrafenib 不論單一療法或與 trametinib 併用，用於嚴重肝臟功能不全的病人時應特別小心。

安全性與副作用

目前收集有關 dabrafenib 使用於非白人病人的安全性和療效資料尚有限。族群藥效學分析顯示，非裔人和白人病人間未見 dabrafenib 藥學學上表現出顯著差異。亞洲病人無須調整 dabrafenib 劑量。

老年病人

對 >65 歲的病人，並不需要調整劑量。

兒童與青少年

Dabrafenib 用於兒童與青少年 (<18 歲) 的安全性及療效尚未確立。目前並無任何相關的臨床資料。因此尚無法確定其應如何劑量或在藥物中未觀察到的 dabrafenib 不良反應 (請參閱第 5.3 節)。

給藥方式

應吞服膠囊服用，不可咀嚼或將膠囊咬開，也不可與食物或飲料混合服用，因為 dabrafenib 的化學性質不穩定。

Dabrafenib 建議於每天相同時間服用，每次於餐前服用 12 小時。當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，每天服用一次的 trametinib 應選擇固定在早上或晚上與 dabrafenib 同時服用。

Dabrafenib 應在餐前至少 2 小時服用。若病人在服用 dabrafenib 後發生嘔吐的情況，不應重複服用。應在下一次服用時間再服用。

Trametinib 與 dabrafenib 併用時請參閱 trametinib 仿單。

4.3 禁忌

對活性成分或第 6.1 節中所列的任何賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

在開始 dabrafenib 和 trametinib 合併療法前，應詳閱 trametinib 之仿單。針對 trametinib 更詳盡的警語及注意事項，請參閱其仿單。

BRAF V600 檢驗

Dabrafenib 用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人的療效與安全性目前尚未確立。因此，dabrafenib 不可用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人 (請參閱第 4.2 節與第 5.1 節)。

在使用 BRAF 抑制劑時惡化的黑色素瘤病人中，併用 dabrafenib 與 trametinib

目前對併用 BRAF 抑制劑時惡化、後來併用 trametinib 與 dabrafenib 的病人相關資料有限。這些資料顯示併用療法的療效在這類病人中較低 (請參閱 5.1 節)。因此，針對上述先前曾接受 BRAF 抑制劑治療的病人，再以此併用療法治療前應先考慮其他治療選項。在接受 BRAF 抑制劑治療時惡化以後，各種療法的先後順序尚未確立。

在腫瘤轉移病人中，併用 dabrafenib 與 trametinib

過去未曾在 BRAF V600 突變陽性黑色素瘤已轉移至腦部的病人中，評估 trametinib 與 dabrafenib 併用療法的安全性及療效。

新的惡性腫瘤

不論併用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用的合併療法都有可能發生新的皮膚或非皮膚原發性腫瘤。

表皮鱗狀細胞癌 (cSCC)

在接受 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用治療的病人中，曾有發生 cSCC 的病例報告 (包括被歸類為化癢皮膚病 (keratoacanthoma) 或混合型化癢皮膚病亞型的病例) (參閱第 4.8 節)。在針對轉移性黑色素瘤的兩個第三期研究 MEK115306 及 MEK116513 中，接受 dabrafenib 單一療法的病人有 10% (22/211) 發生 cSCC 而接受 vemurafenib 單一療法的病人中則有 18% (63/349) 發生 cSCC。在接受 dabrafenib 併用 trametinib 治療的病人有 2% (13/641) 發生 cSCC。MEK115306 試驗中，合併療法的個別首次發生 cSCC 至治療的期間中位數為 223 天 (範圍在 55 到 510 天)，劑量一療法的個別則為 60 天 (範圍在 9 到 653 天)。

在一項黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，接受 Tafinlar 併用 Trametinib 治療的病人，有 1% (6/435) 發生 cSCC，對照接受安慰劑治療的病人，也有 1% (5/432) 發生。併用組第一次發生 cSCC 的時間中位數為 18 週。

建議在開始使用 dabrafenib 治療前進行皮膚檢查，並於治療期間每月檢查一次，治療後應繼續檢查 6 個月，以防發生 cSCC。在併用 dabrafenib 之後應繼續觀察 6 個月，或直到開始進行另一種腫瘤治療為止。

對發生 cSCC 的病例，應施行皮膚外科切除手術，並繼續使用 dabrafenib 治療。若使用 dabrafenib 與 trametinib 的合併療法也應繼續治療，且不需要調整劑量。應囑咐病人，如果出現新的病灶，一定要立即告知醫師。

新發生的原發性黑色素瘤

在臨床試驗中曾有出現新發生的原發性黑色素瘤的報告。在黑色素瘤臨床試驗中，這些病例都是發生於開始 dabrafenib 治療後 6 個月期間，並且都以手術切除的方式處理。在一項黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，接受 Tafinlar 併用 Trametinib 治療的病人，有 $<1\%$ (1/435) 發生新發生的原發性黑色素瘤。對照接受安慰劑治療的病人，也有 1% (6/432) 發生。併用組第一次發生 cSCC 的時間中位數為 18 週。

非皮膚毒性反應

體外試驗顯示，當發生 RAS 突變的 BRAF 野生型黑色素瘤病人接受 BRAF 抑制劑時，有核分裂活化蛋白激酶 (MAP 激酶) 過度活化現象。在發生 RAS 突變的情況下，過度活化的 MAP 激酶可能會阻礙多種反應導致發生非皮膚毒性反應。在發生 RAS 突變的黑色素瘤病人中，接受活性治療的病人，有 1% (5/435) 出現非皮膚毒性反應，或發生原發性惡性腫瘤，而對照接受安慰劑治療的病人，則有 1% (3/432) 發生。曾有發生 RAS 相關性惡性腫瘤的報告，如使用另



一種 BRAF 抑制劑治療 (慢性骨髓性白血病與頭頸部非皮膚性 SCC) 使用 dabrafenib 單一療法治療 (該腺癌、膽管腺癌)，以及使用 dabrafenib 合併 MEK 抑制劑 (trametinib) 治療 (大腸直腸癌、胰腺癌)。

開始治療前，病人應進行頭頸部檢查 (至少應進行口腔黏膜病變檢查及淋巴結腫大) 及胸 / 腹部電腦斷層 (CT) 掃描。治療期間，在臨床狀況適合的情況下，應對病人進行監視，可能包括每 3 個月進行一次頭頸部檢查，以及每 6 個月進行一次胸 / 腹部 CT 掃描。建議在治療前與治療期間時，或臨床上有需要時，進行肛門檢查與骨密度檢查 (女性)。應根據臨床需要進行全血球計數檢查。

對先前曾經感染或目前併有 RAS 突變之癌症的病人，授予 dabrafenib 前應先經過治療的效益與風險。當 trametinib 與 dabrafenib 合併使用時，trametinib 不須因此調整劑量。

停用 dabrafenib 之後，應繼續監視是否發生非皮膚性鱗狀癌 / 復發性惡性腫瘤 6 個月，或直到開始進行另一項抗腫瘤治療為止。如果發現異常現象，應依據臨床實務進行處置。

出血

出血的案例，包括嚴重出血及致死性的出血，都在使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人中發生 (請參閱第 4.8 節)。在黑色素瘤輔助治療的 III 期試驗中，未出現致死性出血事件。更詳盡的資訊請見 trametinib 仿單 (請參閱第 4.4 節)。

視力損傷

在臨床試驗中，使用 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 合併療法的病人，都曾有關科反應的報告，包括葡萄膜炎、虹膜炎或虹膜睫狀體炎。治療期間應定期監測病人是否發生視覺方面的症狀 (如視力改變、畏光及眼痛疼痛)。

若局部治療能有效控制眼部發炎，則不需調整劑量。如果葡萄膜炎對局部眼科治療沒有反應，則應暫時停用 dabrafenib，直到眼部發炎緩解，再以統一隨層的劑量重新開始 dabrafenib 治療。當 trametinib 與 dabrafenib 併用時，trametinib 不須因葡萄膜炎而調整劑量。

RPED 及 RVO 也可能發生在使用合併療法的病人中。請參考 trametinib 的仿單 (請參閱第 4.4 節)。當與 trametinib 併用時，dabrafenib 不須因 RVO 或 RPED 調整劑量。

發燒

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 合併使用的臨床試驗中曾有發生發燒反應的報告 (請參閱 4.8 節)。參與單一療法臨床試驗的病人有 1% 發生嚴重的非感染性發燒事件，其定義為發燒並伴有嚴重寒顫、脫水、低血氧症及 / 或急性腎前性腎功能不全 (基礎腎功能正常的受試者) (請參閱第 4.8 節)。這些嚴重的非感染性發燒事件通常都是在開始接受 dabrafenib 單一療法後的第一個月內發生。發生嚴重非感染性發燒事件的病人在暫停給藥及 / 或降低劑量並施以支持性照護之後都產生良好的反應。

合併療法中發燒的嚴重度和發生率較高。在有轉移性黑色素瘤病人的 III 期試驗 MEK115306 中，合併療法的組別有 57% (119/209) 的病人通報發燒，其中 7% 的病人為第三級，相較於 dabrafenib 單一療法的組別只有 33% (69/211) 的病人通報發燒，2% 的病人為第三級。在有晚期 NSCLC 的 II 期試驗 BR113928 中，dabrafenib 併用 trametinib (48%、3% 為第三級) 的發燒發生率和嚴重度都高於 dabrafenib 單一療法 (39%、2% 為第三級)。

針對接受 dabrafenib 與 trametinib 合併療法且發生發燒的黑色素瘤病人，約有一半第一次發燒是發生在治療開始後的第一個月，約三分之一的病人有 3 次以上的發燒。

在一項黑色素瘤輔助治療的 III 期試驗中，Tafinlar 併用 Trametinib 治療組，相較於安慰劑組，發燒的發生率和嚴重度均較高 (前者為 67% [292/435]、6% 為第 3/4 級；後者為 45% [66/143]、<1% 為第 3 級)。在 dabrafenib 單一療法及 dabrafenib 與 trametinib 合併使用時，如果病人體溫 ≥38°C 應中斷治療 (請參閱第 5.1 節)。如果再度發燒，在出現發燒症狀時中斷治療。應給予解熱藥物如 ibuprofen 或 acetaminophen/paracetamol，針對解熱藥物效果不佳的病例，可考慮使用口服阿司匹靈。應評估病人是否出現感染的徵兆與症狀。一旦燒退之後即可重新開始療程。如果發燒伴有其他嚴重的徵兆或症狀，一旦燒退且臨床狀況適合，應以較低的劑量重新開始治療 (請參閱第 4.2 節)。

LVEF 降低 / 左心室功能異常

Dabrafenib 與 trametinib 合併使用曾有 LVEF 降低的案例被通報 (請參閱第 4.8 節)。更多資訊請參考 trametinib 的仿單 (請參閱第 4.4 節)。當與 trametinib 併用時，dabrafenib 不須因此調整劑量。

腎衰竭

使用 dabrafenib 單一療法治療的病人曾有 <1% 發生腎衰竭，而使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人則有 ≤1% 發生腎衰竭。所觀察到的病例通常都伴有發燒及脫水的現象，並且在暫停給藥及採取支持性措施之後都可產生良好的反應。曾有發生內耳毒性腎炎的報告 (請參閱第 4.8 節)。治療期間應定期監測病人的血肌酐濃度。如果肌酐升高，在臨床狀況適合的情況下，可能須暫時停用 dabrafenib。目前尚未針對腎功能不全 (定義為肌酐 ≥1.5 倍 ULN) 的病人進行過 dabrafenib 的試驗，因此，對這類病人應謹慎 (請參閱第 5.2 節)。

肝臟反應

臨床試驗中，曾有使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法發生肝臟不良反應的案例被通報 (請參閱第 4.8 節)。建議使用合併療法的病人，在開始 trametinib 治療後每四週檢查一次肝功能，持續六個月。若臨床需要則應繼續監測。更詳細資訊請參考 trametinib 仿單。

高血壓

曾有使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法而導致血壓上升的案例被通報，不論病人是否有高血壓病史 (請參閱第 4.8 節)。更詳細資訊請參考 trametinib 仿單。

間質性肺病 (ILD) / 肺炎

臨床試驗中使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人，曾有肺炎或 ILD 的案例被通報。請參考 trametinib 仿單第 4.4 節以取得更多資訊。若 dabrafenib 與 trametinib 併用，則應以相同劑量繼續 dabrafenib 治療。

紅疹

臨床試驗中大約有 25% 使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人被觀察到有紅疹的現象發生。請參考 trametinib 仿單第 4.4 節以取得更多資訊。

嚴重皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

在接受 Tafinlar 和 Trametinib 合併治療的病人中，曾有通報嚴重皮膚不良反應的病例，包括史蒂文斯生症候群、伴隨全身性症狀的嗜酸性球增多 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 等可能致命的不利反應。在開始療程前，應讓病人了解相關徵兆，並小心監控皮膚反應。若有任何疑似 SCARs 症狀出現，應立即停用 Tafinlar 和 Trametinib。

橫紋肌溶解症

曾有使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人被通報發生橫紋肌溶解症 (請參閱第 4.8 節)。請參考 trametinib 仿單第 4.4 節以取得更多資訊。

癩癩炎

在轉移性黑色素瘤輔助療法試驗中，使用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用的合併療法的病人曾有 <1% 通報發生癩癩炎，而在 NSCLC 試驗中，dabrafenib 併用 trametinib 合併療法的病人約有 4% 通報癩癩炎。其中有一例是發生於黑色素瘤病人 dabrafenib 投藥的第一天，並且在降低劑量重新投藥後又再度發生。在一項黑色素瘤輔助治療的試驗中，接受 Tafinlar 併用 Trametinib 治療的病人，有 1% 通報癩癩炎，而接受安慰劑治療的病人，通報人數則 <1%。如果發生不明原因的癩癩，應立即進行檢查，包括檢測血清丙酮酸脫羧酶。對發生癩癩炎後重新開始使用 dabrafenib 的病人，應密切監測。

靜脈栓塞 (VTE) / 深部靜脈栓塞 (DVT) / 肺栓塞 (PE)

使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法可能發生肺栓塞或深部靜脈檢查等靜脈檢查。若病人發生相關症狀，如呼吸短促、胸悶或手腳水腫，應該盡快尋求醫療協助。若發生危及生命的肺栓塞，則應永久停用 dabrafenib 及 trametinib。

腸道穿孔

曾有使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法而導致結腸炎、腸穿孔

的案例被通報，包含死亡案件 (請參閱第 4.8 節)。請參考 trametinib 仿單以取得更多資訊。

其他藥物對 dabrafenib 的影響

Dabrafenib 為 CYP2C8 與 CYP3A4 的作用受質。應盡可能避免使用這些藥物的強效誘導劑，因為這些藥物可能會降低 dabrafenib 的效力 (請參閱第 4.5 節)。

會升高胃中 pH 值的藥物可能會降低 dabrafenib 的生體可用率，因此應盡可能避免使用 (請參閱第 4.5 節)。

Dabrafenib 對其他藥品的影響

Dabrafenib 是一種可能會使許多常用藥物效力喪失的代謝酶誘導劑 (請參閱第 4.5 節中的範例)。因此，在開始使用 dabrafenib 治療時，一定要進行藥物使用審查 (DUR)。如果無法監測療效及劑量調整，通常應避免將 dabrafenib 與屬於某些代謝酶或轉運蛋白之敏感受質的藥物合併使用 (請參閱第 4.5 節)。

將 dabrafenib 與 warfarin 合併授予會導致 warfarin 的曝藥量降低。將 dabrafenib 與 warfarin 併用及停用 dabrafenib 時應謹慎，並建議進行額外的國際標準化比值 (INR) 監測 (請參閱第 4.5 節)。

將 dabrafenib 與 digoxin 合併授予可能會導致 digoxin 的曝藥量降低。將 digoxin (一種轉運蛋白的受質) 與 dabrafenib 併用及停用 dabrafenib 時應謹慎，並建議進行額外的 digoxin 監測 (請參閱第 4.5 節)。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他型式的交互作用 其他藥物對 dabrafenib 的影響

Dabrafenib 主要代謝酶 CYP2C8 與 CYP3A4 代謝。其活性代謝物羧基 dabrafenib 與去甲基 dabrafenib 則進一步被 CYP3A4 代謝。因此，會強效抑制或誘導 CYP2C8 或 CYP3A4 之作用的藥物分別可能會升高或降低 dabrafenib 的濃度。在使用 dabrafenib 治療期間，如可能應選擇使用其他替代藥物。如果要將強效的抑制劑 (如 ketoconazole、gemfibrozil、nefazodone、clarithromycin、nifedivir、saquinavir、telithromycin、itraconazole、voriconazole、posaconazole、atazanavir) 和 dabrafenib 合併授予時應謹慎。應避免將 dabrafenib 與 CYP2C8 或 CYP3A4 的強效誘導劑 (如 rifampicin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 這四種藥物) 合併授予。和單獨授予 dabrafenib 75 毫克每日兩次相比較，將 ketoconazole (CYP3A4 抑制劑) 400 毫克每日一次和 dabrafenib 75 毫克每日兩次合併授予會導致 dabrafenib 的 AUC 升高 71%，並使 dabrafenib 的 C_{max} 升高 33%。合併授予會導致羧基去甲基 dabrafenib 的 AUC 升高 (分別會升高 82% 與 68%)。羧基 dabrafenib 的 AUC 則會降低 16%。和單獨授予 dabrafenib 75 毫克每日兩次相比較，將 gemfibrozil (CYP2C8 抑制劑) 600 毫克每日兩次和 dabrafenib 75 毫克每日兩次合併授予會導致 dabrafenib 的 AUC 升高 47%，但並不會改變 dabrafenib 的 C_{max}。Gemfibrozil 對 dabrafenib 之代謝物的全身曝藥量並不會造成臨床顯性的影響 (≤13%)。

Dabrafenib 的溶解度具有 pH 依賴性，在較高的 pH 值下，其溶解度會降低。會抑制胃酸分泌或使胃中 pH 值升高的藥物 (如質子泵抑制劑) 可能會降低 dabrafenib 的溶解度，並降低其生體可用率。目前尚未在臨床試驗中評估過 pH 值對 dabrafenib 之藥物動力學的影響。至於會升高 pH 值的藥物可能會降低 dabrafenib 之口服生體可用率及曝藥量的理論風險，在使用 dabrafenib 治療期間，如果可能的話，應避免使用這些會升高胃中 pH 值的藥物。

Dabrafenib 對其他藥物的影響

Dabrafenib 是一種酶誘導劑，並會增進藥物代謝酶 (包括 CYP3A4、CYP2C8 與 CYP2B6) 的合成，也可能會增進這些酶的合成。導致透過這些酶進行代謝之藥物的血中濃度降低，這可能會影響某些必須經過轉運蛋白的藥物。這些藥物之血中濃度降低也可能導致其臨床作用喪失或減弱。這些藥物之活性代謝物的生成量也有升高的風險。可能會被誘導的酶包括 CYP3A (新陳代謝酶)、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 UGTs (葡萄糖醛酸結合酶)。Dabrafenib 也可能會增進 Pgp 及其他的轉運蛋白，如 MRP-2、BCRP 與 OATP1B1/1B3 的作用。

額外試驗顯示，dabrafenib 會產生劑量依賴性的使 CYP2B6 及 CYP3A4 升高的作用。在一項臨床藥物交互作用試驗中，合併重複授予 dabrafenib (採用生體可用率較 dabrafenib 配方的配製) 時，口服 midazolam (CYP3A4 受質) 的 C_{max} 與 AUC 分別會降低 61% 與 74%。

和單獨授予 warfarin 相比較，合併授予 dabrafenib 150 毫克每日兩次與 warfarin 會使 S-warfarin 與 R-warfarin 的 AUC 分別降低 37% 與 33%。S-warfarin 與 R-warfarin 的 C_{max} 分別會升高 18% 與 19%。一般認為本品和許多透過代謝或主動運輸排出體外的藥物都會發生交互作用。如果其治療作用對病人極為重要，且不易於偵測或血中濃度的監測結果不穩定，則應避免使用或謹慎使用這些藥物。在同時使用酶誘導劑治療的病人中，授予 paracetamol 後發生肝臟損害的風險可能會較高。

會受到影響的藥物很多，但交互作用的程度則不盡相同。可能會受到影響的藥物類別包括但不限於：

- 鎮痛劑 (如 fentanyl、methadone)
- 抗生素 (如 clarithromycin、doxycycline)
- 抗酸藥物 (如 cabazitaxel)
- 抗凝劑 (如 acenocoumarol、warfarin (請參閱第 4.5 節))
- 抗 癲 癇 藥 物 (如 carbamazepine、phenytoin、primidone、valproic acid)
- 抗精神藥物 (如 haloperidol)
- 鈣離子通道阻斷劑 (如 diltiazem、felodipine、nifedipine、verapamil)
- 強心甙類 (如 digoxin，請參閱第 4.5 節)
- 皮質類固醇 (如 dexamethasone、methylprednisolone)
- HIV 抗 病 毒 劑 (如 amprevir、atazanavir、darunavir、delavirdine、efavirenz、fosamprenavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、saquinavir、tipranavir)
- 荷爾蒙避孕藥 (請參閱第 4.6 節)
- 安眠藥 (如 diazepam、midazolam、zolpidem)
- 免疫抑制劑 (如 cyclosporin、tacrolimus、sirolimus)
- 透過 CYP3A4 之作用代謝的 Statin 類藥物 (如 atorvastatin、simvastatin)

誘導作用可能會在重複授予 dabrafenib 的 3 天後開始出現。停用 dabrafenib 之後，誘導作用會逐漸消退，且 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、UDP 葡萄糖基轉移酶 (UGT) 及 P 糖蛋白之敏感受質的濃度可能會升高，因此應監視病人是否出現毒性反應，並可能須調整這些藥物的劑量。

額外試驗顯示，dabrafenib 是一種機轉性 CYP3A4 抑制劑。因此，在最初幾天的治療期間可能會出現短暫的 CYP3A4 抑制作用。

Dabrafenib 對物質轉運系統的影響

額外試驗顯示，dabrafenib 乃是人類有機陰離子運輸多肽 (OATP) 1B1 (OATP1B1) 及 OATP1B3 的抑制劑，且無法排除其臨床顯性。因此，將 dabrafenib 與 OATB1B1 或 OATP1B3 的作用受質 (如 statin 類藥物) 合併授予時，應謹慎謹慎。

Dabrafenib 為人類有機陰離子運輸多肽 (OATP) 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3 和 BCRP 的活性的抑制劑。在 16 位病人同時給予單一劑量 rosuvastatin (OATP1B1、OATP1B3 和 BCRP 受質) 以及多劑量 dabrafenib (150 mg、每日兩次) 後，rosuvastatin 的 C_{max} 升高 2.6 倍，而 AUC 僅輕微改變 (升高 7%)。Rosuvastatin C_{max} 升高的情形，不太可能具有臨床重要性。

與 trametinib 併用

Trametinib 2 毫克 QD 與 dabrafenib 150 毫克 BID 合併使用，不會使 trametinib 或 dabrafenib 的 C_{max} 及 AUC 發生臨床上有意義的改變，dabrafenib 的 C_{max} 及 AUC 分別會上升 16 及 23%。當 trametinib 與 dabrafenib 這個 CYP3A4 誘導劑併用時，透過人口 PK 分析預估 trametinib 的生體可用率會有些微的下降，AUC 下降約 12%。當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，請參考個別仿單的第 4.4 及 4.5 節，藥物交互作用的指引。

食物對 dabrafenib 的影響

由於食物會影響 dabrafenib 的吸收，因此，不論使用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用的合併療法，都應於餐前至少 1 小時或餐後至少 2 小時服用 (請參閱第 5.2 節)。

表 6：來自各國癌症臨床試驗及上市後經驗的藥物不良反應

藥物不良反應	發生頻率
免疫系統異常	
類肉瘤症 (Sarcoidosis)	不常見
血管異常	
靜脈栓塞 (VTE) ¹	常見
¹ 靜脈血栓包括肺動脈栓塞及深層靜脈血栓	

特定不良反應的說明

表皮鱗狀細胞癌

在 MEK115306 試驗中使用 dabrafenib 單一療法的病人曾有 10% 發生表皮鱗狀細胞癌 (包括被歸類為角化棘皮瘤 (keratoacanthoma) 或混合性角化棘皮瘤型的病例)，其中約有 70% 的事件是發生於最初 12 週的治療期間，中位發生時間為 8 週。在 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的整體安全性族群中，2% 的病人發生表皮鱗狀細胞癌，且事件發生時間晚於接受 dabrafenib 單一療法，發生時間中位數為 31 週。接受 dabrafenib 單一療法或併用 trametinib 的病人在發生 cutSCC 後都繼續接受治療且未改變劑量。

新發生的原發性黑色素瘤

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法的臨床試驗中曾有出現新發生之原發性黑色素瘤的報告。這些病例都是以手術切除的方式處理，且不需修改治療的方式 (請參閱第 4.4 節)。在第二期 NSCLC 研究 (BRF113928) 未通報新發生的原發性黑色素瘤。

非皮膚性惡性腫瘤

BRAF 發生型細胞癌於 BRAF 抑制劑時，MAP 激酶傳導作用會出現活化的現象，這可能會導致發生非皮膚性惡性腫瘤的風險升高，包括帶有 RAS 突變的腫瘤 (請參閱第 4.4 節)。在整體的安全性族群中，使用 dabrafenib 單一療法的病人有 1% (6/586) 被通報發生非皮膚性惡性腫瘤，使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人有 1% (7/641) 被通報發生非皮膚性惡性腫瘤。曾有在服用 dabrafenib 單一療法或 dabrafenib 與 trametinib 合併療法治療期間發生 RAS 發生性惡性腫瘤的病例。應依據臨床狀況對病人進行監視。

出血

使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法曾有出血病例發生，包括嚴重出血及致命性出血。請參考 trametinib 仿單。

LVEF 降低 / 左心室功能異常

使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法之整體安全性族群中，有 8% (54/641) 的病人曾通報有 LVEF 降低的現象。大部份病例都沒有症狀，並且可以逆轉。Dabrafenib 的臨床試驗並未收錄 LVEF 低於公認之正常值下限的病人。左心室功能異常的病人使用 dabrafenib 與 trametinib 併用之合併療法時應特別小心。請參考 trametinib 仿單。

發燒

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法的臨床試驗中曾有發生發燒反應的報告。嚴重發燒的病例在合併療法中較多 (請參閱 4.4 節)。在使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法且有發燒的病人中，約有一半是在治療開始的第一個月內發生，而約有三分之一的病人有 3 次以上的發燒。接受 dabrafenib 單一療法之整體安全性族群中有 1% 發生嚴重的非感染性發燒事件，其表現為發燒並伴有嚴重寒戰、脫水、低血壓及 / 或急性腎前性腎功能不全 (基礎腎功能正常的受試者)。這些嚴重的非感染性發燒事件通常都是在治療的第一個月內開始發生。發生嚴重非感染性發燒事件的病人在暫停給藥及 / 或降低劑量並給以支持性治療之後都可產生良好的反應 (請參閱第 4.2 節與第 4.4 節)。

肝臟反應

臨床試驗中，dabrafenib 與 trametinib 合併療法曾有肝臟不良反應通報。請參考 trametinib 仿單。

高血壓

不論病人是否有高血壓病史，都曾有使用 dabrafenib 與 trametinib 併用之合併療法後發生血壓上升的病例。應在開始治療前測量血壓，且整個療程中都應監測，需要時可採用高血壓的標準治療。

關節痛

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法的臨床試驗中曾有發生發燒反應的報告。關節痛報告極常見，分別為 25% 及 26%，但這些病例主要都屬於第 1 和第 2 級反應，第 3 級反應很少見 (<1%)，且並無任何發生第 4 級反應的報告。

低鈣血症

在 dabrafenib 單一療法的臨床試驗中曾有發生低鈣血症 (7%)，以及與 trametinib 併用之合併療法的第三期試驗 (3 到 4%) 中，常有發生低鈣血症的報告。應注意的是，在單一療法中，這些病例約有半數 (4%) 屬於第 3 級反應，合併療法中則只有 1% 屬於第 3 級反應。

腸胃炎

在接受 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法治療的受試者中，曾有發生腸胃炎的報告。如果發生不明原因的腹痛，應立即進行檢查，包括檢查血清澱粉酶與脂肪酶。對發生腸胃炎後重新開始使用 dabrafenib 的病人，應密切監視 (請參閱第 4.4 節)。

腎臟病

因發燒所引起之腎前性氮血症或因腎前性腎炎而發生腎衰竭的病例很少見；不過，目前尚未針對腎功能不全 (定義為肌酐清除率 >1.5 倍 ULN) 的病人進行過 dabrafenib 的試驗。對這類病人應謹慎從事 (請參閱第 4.4 節)。

特殊族群

老年人

在 dabrafenib 的整體安全性族群中 (N=578)，有 22% 的病人為 65 歲 (含) 以上，並有 6% 的病人為 75 歲 (含) 以上。和較年輕的受試者 (<65 歲) 相比較，≥65 歲的受試者有較多人發生必須降低試驗藥物劑量 (22% 比 12%) 或暫時停藥 (39% 比 27%) 的不良反應。此外，年齡較大的病人發生嚴重不良反應的比例也要高於較年輕的病人 (41% 比 22%)。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並無任何顯著性的療效差異。

在 dabrafenib 併用 trametinib 的整體安全性族群 (n=641) 中，180 位病人 (28%) 年齡 ≥65 歲，50 位病人 (8%) 年齡 ≥75 歲。在所有試驗中，發生不良反應的病人比例在 <65 歲與 ≥65 歲者之間相似。相較於 <65 歲的病人，≥65 歲的病人發生嚴重不良反應，或因不良反應導致永久性停藥、劑量降低或暫時停藥的可能性較高。

4.9 過量

Dabrafenib 使用過量並無任何特定的治療方式。如果使用過量，應對病人給以支持性治療，並視需要進行適當的監視。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：BRAF 激酶抑制劑，ATC 碼：L01EC02。

作用機制

Dabrafenib 是一種 RAF 激酶抑制劑，BRAF 發生致癌性突變會使 RAS/RAF/MEK/ERK 途徑發生持續性活化。在特定的癌症中，輸出 BRAF 突變的頻率相當高，包括約 50% 的黑色素瘤。最常見的 BRAF 突變為 V600E。在發生於黑色素瘤的 BRAF 突變中約佔 90%。

在生化分析中所獲得的臨床前資料顯示，dabrafenib 可抑制密碼子 600 突變所造成活化的 BRAF 激酶 (表 7)。

表 7：Dabrafenib 對 RAF 激酶的激酶抑制活性

激酶	抑制濃度 50 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V600D	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

體外試驗及動物模型試驗顯示，dabrafenib 會抑制 BRAF V600 突變型黑色素瘤細胞系的增殖等生物標記 (磷酸化 ERK)，也會抑制其細胞生長作用。在帶有 BRAF V600 突變型黑色素瘤的受試者中，相對於基礎值，授予 dabrafenib 會使腫瘤的磷酸化 ERK 受到抑制。

與 trametinib 併用

Trametinib 是一種可逆、高選擇性的有絲分裂途徑上游調節激酶 1 (MEK1) 及 MEK2 的抑制劑。MEK 蛋白是細胞外訊號轉導 (ERK) 路徑的組成之一，由於 dabrafenib 和 trametinib 能夠抑制此路徑上的兩種激酶，MEK 及 RAF，因此合併使用能有共同抑制的作用。體外試驗顯示，dabrafenib 與 trametinib 合併使用對 BRAF V600 突變型的黑色素瘤有較強抑制作用效果。體內試驗顯示能延緩 BRAF V600 突變型黑色素瘤之突變轉移腫瘤產生。

確認 BRAF 突變狀態

服用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用之合併療法前，必須以標準確效的檢測方法確認病人的腫瘤狀態為 BRAF V600 突變狀態。在第二期 III 期臨床試驗中，篩選適合的病人時必須集中檢測 BRAF V600 突變，亦即針對最新軟件的檢測法進行 BRAF 突變分析，以確保常用分析 (UO) 檢測到突變或轉移部位的腫瘤。此 UO 是一種具有對轉移性疾病的聚合酶鏈式反應 (PCR) 分析，針對對前體材料固定並以石蠟包埋 (FFPE) 之腫瘤組織中提純的 DNA 進行分析。此分析專門用於檢測 V600E 與 V600K 突變，只有當 BRAF V600E 或 V600K 突變性檢出的病人適合參與試驗。

之後再以有 CE 認證的 bMérieux (bMx) ThxID BRAF 確認分析重新檢測所有病人的樣本。bMx ThxID BRAF 分析是一種具有對體基因型特異性的 PCR 分析，可針對 FFPE 腫瘤組織中所提取的 DNA 進行分析。此分析可檢測 BRAF V600E 與 V600K 突變，且具有高度的靈敏性 (利用 PTPE 組織中所提取的 DNA，在野生型基因序列中，最低可檢出 5% 的 V600E 與 V600K 序列)。採用迴圈式變異 Sequa 定序分析所進行的非單體法與體法試驗顯示，此分析亦可檢測較不常見的 BRAF V600D 突變與 V600K/G01E 突變，但靈敏度較低。在非單體法檢測臨床試驗中 (n=876)，檢出 BRAF 分析結果為突變陽性，隨後以參考方法進行定序的樣本而言，此分析的靈敏性為 94%。

臨床療效與安全性

黑色素瘤

Dabrafenib 與 trametinib 合併療法

未符接受治療的病人

以 trametinib 建議劑量 (2 mg 每天一次) 併用 dabrafenib (150 mg 每天兩次) 治療帶有 BRAF V600 突變的無法切除轉移性黑色素瘤晚期病人的安全性和療效，曾在兩項 III 期試驗及一項支持性第 III 期試驗中獲證實。

MEK115306 (COMBI-d) 試驗

MEK115306 是一項 III 期、隨機、雙盲試驗，目的是在標準手術切除 (第 III 期) 或轉移性 (第 IV 期) BRAF V600E 突變型皮膚癌病人中，比較 dabrafenib + trametinib 併用療法與 dabrafenib + 安慰劑併用療法。而隨機次要評估指標為整體存活期 (OS)，受試者將以隨機化 (LDH) 濃度 (區分 > 正常值上限 (ULN) 對 < ULN) 以及 BRAF 突變 (區分 V600E 與 V600K) 分層，共有 423 名受試者以 1:1 的比例隨機分配至併用療法 (N=211) 或 dabrafenib (N=212) 其中一種療法。多數受試者都是白種人 (> 99%) 和男性 (53%)，且年齡中位數為 56 歲 (≥65 歲)。大多數的受試者都有第 IV 期 (轉移性) (67%)，多數受試者在基線時的 LDH < ULN (65%)，ECOG 體能狀態為 0 分 (72%)，且患有嚴重肝病 (3%)。大多數的受試者都帶有 BRAF V600E 突變 (85%)，該試驗也納入 132 名受試者。

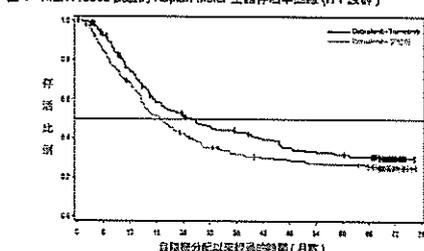
整體存活期中位數為 1.2、3.4、5 年存活率在表 8 內呈現。第 5 年整體存活期分析顯示，相較於 dabrafenib 單一療法組，併用 dabrafenib 與 trametinib 的總體表現出現改善。併用組的整體存活期中位數比單一療法組長 3 個月 (25.8 個月 vs 18.7 個月)，且 5 年的存活率在併用組為 32%，單一療法組為 27% (25.8 個月)。Kaplan-Meier 總體存活期中位數在 3 到 5 年時分別為 31.2、48.4 個月。單一療法組為 35% (95%CI: 25.0, 41.0)，在基線 LDH 體能上升的病人中，併用組的 5 年存活率為 16% (95%CI: 8.4, 26.0)。單一療法組則為 14% (95%CI: 6.8, 23.1)。

表 8：COMBI-d 整體存活分析 (ITT 族群)

病人數	整體存活期分析 ^a		3 年存活期分析 ^b		5 年存活期分析 ^c	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)
死亡, n (%)	91 (47)	123 (58)	114 (58)	159 (66)	135 (64)	151 (71)
中位數 (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 22.7)	26.7 (19.0, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
危險率 (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.75 (0.58, 0.96)		0.80 (0.63, 1.01)	
P 值	0.011		NA		NA	
整體存活率 % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)			
第 1 年	74 (66.8, 79.0)		68 (60.8, 73.5)			
第 2 年	52 (44.7, 54.6)		42 (35.4, 48.9)			
第 3 年	43 (35.2, 50.1)		31 (25.1, 37.9)			
第 4 年	35 (28.2, 41.8)		24 (22.7, 35.2)			
第 5 年	32 (25.1, 33.3)		27 (20.7, 33.0)			

^a 分析時間自基線起至 2015 年 12 月 31 日；^b 分析時間自基線起至 2016 年 12 月 31 日；^c 分析時間自基線起至 2018 年 10 月 31 日。
NR = Not reached, NA = Not applicable

圖 1：MEK115306 試驗的 Kaplan-Meier 整體存活率曲線 (ITT 族群)



相較於單一療法組，併用組的主要指標 OS 在 5 年時總體表現出現有意義改善；其他次要指標 (ORR) 也有顯著改善 (有意義改善，且反應時間 (DOR) 也較長 (表 9))。

表 9：MEK115306 (COMBI-d) 試驗的療效結果

分析族群	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)
截止日期	2018 年 8 月 31 日	2018 年 1 月 31 日	2018 年 2 月 28 日	2018 年 2 月 28 日	2018 年 2 月 28 日	2018 年 2 月 28 日
每屆化驗日期						
疾病進展率 (%)	102 (48)	129 (61)	119 (56)	152 (76)	151 (71)	156 (78)
OS 中位數 (月)	25.1 (21.1, 31.0)	18.7 (15.9, 21.4)	26.7 (19.0, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
危險率 (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.75 (0.58, 0.96)		0.80 (0.63, 1.01)	
P 值	0.011		0.011		NA	
整體存活率 (%) (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)			
第 1 年	74 (66.8, 79.0)		68 (60.8, 73.5)			
第 2 年	52 (44.7, 54.6)		42 (35.4, 48.9)			
第 3 年	43 (35.2, 50.1)		31 (25.1, 37.9)			
第 4 年	35 (28.2, 41.8)		24 (22.7, 35.2)			
第 5 年	32 (25.1, 33.3)		27 (20.7, 33.0)			
ORR (%)	17 (8.1, 24.5)	17 (8.0, 24.5)	17 (8.1, 24.5)	17 (8.0, 24.5)	NA	NA
P 值	0.0015		0.0134			
反應時間 (月)	3.2 (2.4, NR)	3.2 (2.4, NR)	3.2 (2.4, NR)	3.2 (2.4, NR)	3.2 (2.4, NR)	3.2 (2.4, NR)
ORR (%)	19 (9.0, 28.5)	19 (9.0, 28.5)	19 (9.0, 28.5)	19 (9.0, 28.5)	19 (9.0, 28.5)	19 (9.0, 28.5)
P 值	0.0015		0.0134			

1. 研究人員必須在試驗前獲得批准
2. 試驗方案需經安全委員會批准
3. 試驗期間
4. 試驗結果將由試驗負責人報告
5. 試驗結果將由試驗負責人報告
6. 試驗結果將由試驗負責人報告
7. 試驗結果將由試驗負責人報告
8. 試驗結果將由試驗負責人報告
9. 試驗結果將由試驗負責人報告
10. 試驗結果將由試驗負責人報告

MEK116513 (COMBI-v) 試驗

MEK116513 試驗是一項 2 組、隨機、開放性、第 III 期試驗，目的是比較 BRAF V600E 突變陽性轉移性黑色素瘤患者中，比較 dabrafenib + trametinib 併用療法與 vemurafenib 單一療法。該試驗的主要評估指標是整體存活率 (OS)，而次要評估指標包括無病生存率 (DFS)、受試者報告的生活質量 (QLiH)、濃度 (部分)、正常值上界 (ULN) 以及 BRAF 突變 (部分 V600E 和 V600K) 分析。

共有 704 名受試者以 1:1 的比例隨機分配在併用療法或 vemurafenib 單一療法。多數受試者都是白人 (99%) 且男性 (55%)，且年齡中位數為 55 歲 (25% ≥ 65 歲)。大多數受試者都有 IV 期黑色素瘤 (81%)。多數受試者在試驗開始時 LDH ≤ ULN (67%)、ECOG 性能狀態為 0 分 (70%)，且患有與原發病 (78%)。整體而言，54% 的受試者在試驗開始時腫瘤 ≤ 3 釐米。大多數受試者接受 BRAF V600E 突變陽性黑色素瘤 (89%)。該試驗並未納入接受過前轉移的受試者。

第 5 年的生存分析顯示，相較於 vemurafenib 單一療法，dabrafenib 和 trametinib 併用療法持續表現出優越性：併用組的中位數生存期較單一療法組長 8 個月 (26.0 個月 vs. 17.8 個月)，且併用組的 5 年存活率為 36%，而 vemurafenib 單一療法則為 23% (表 10、圖 2)。Kaplan-Meier 整體存活率曲線在第 3 到 5 年呈現平穩 (圖 2)。

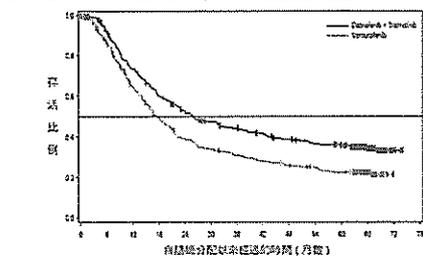
在基線乳癌指數異常的受試者中，併用組的第 5 年整體存活率為 46% (95% CI: 38.8, 52.0)，單一療法則為 28% (95% CI: 22.5, 34.6)；基線乳癌指數正常的受試者中，併用組的第 5 年整體存活率為 16% (95% CI: 9.3, 23.3)，單一療法則為 10% (95% CI: 5.1, 17.4)。

表 10: MEK116513 整體存活率分析 (COMBI-v)

受試者特征*	3 年整體存活率分析*		5 年整體存活率分析*	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
受試者人數	100 (31)	121 (34)	130 (37)	221 (64)
中位數 (月)	17.2 (95% CI)	17.2 (95% CI)	26.0 (95% CI)	17.8 (95% CI)
95% 信賴區間	14.2, 19.9	14.2, 19.9	22.1, 30.0	14.2, 21.4
HR (95% CI)	0.69 (0.55, 0.89)	NA	0.79 (0.62, 1.01)	NA
P 值	0.0005	NA	NA	NA
整體存活率 (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)		
第 1 年	72 (20.7%)	45 (12.8%)		
第 2 年	51 (14.5%)	31 (8.8%)		
第 3 年	44 (12.5%)	21 (6.0%)		
第 4 年	39 (11.1%)	20 (5.7%)		
第 5 年	36 (10.2%)	20 (5.7%)		

NR: 未達到; NA: 未適用
* 數據基於分析截止日期：2014 年 4 月 17 日。3 年生存率分析截止日期：2016 年 7 月 15 日。5 年生存率分析截止日期：2018 年 10 月 3 日。

圖 2: MEK116513 試驗更新後的 Kaplan-Meier 整體存活率曲線



相較於 vemurafenib 單一療法，併用組的次要指標 PFS 在 5 年時持續表現出有意義改善。其整體反應率 (ORR) 也有顯著改善，且反應持續 (DOR) 也較長 (表 11)。

表 11: MEK116513 (COMBI-v) 試驗的療效結果

評估指標	主要分析*		3 年分析*		5 年分析*	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
無病生存率 (PFS)†						
中位數 (月)	11.4 (95% CI)	7.5 (95% CI)	12.1 (95% CI)	7.5 (95% CI)	12.1 (95% CI)	7.5 (95% CI)
95% 信賴區間	8.8, 14.0	5.8, 9.2	9.5, 14.7	5.7, 9.3	9.5, 14.7	6.8, 10.3
HR (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)	NA	0.63 (0.51, 0.79)	NA	0.62 (0.52, 0.74)	NA
P 值	<0.001	NA	NA	NA	NA	NA
整體反應率 (ORR)†						
中位數 (月)	64 (95% CI)	51 (95% CI)	67 (95% CI)	53 (95% CI)	67 (95% CI)	53 (95% CI)
95% 信賴區間	49, 81	44, 58	48, 79	47, 58	48, 79	47, 58
ORR 之值	43 (12.3%)	NA	NA	NA	NA	NA
P 值	0.0005	NA	NA	NA	NA	NA
反應持續時間 (DOR)†						
中位數 (月)	15.6 (95% CI)	7.5 (95% CI)	13.4 (95% CI)	7.9 (95% CI)	13.5 (95% CI)	8.5 (95% CI)
95% 信賴區間	11.8, 19.4	5.5, 9.5	10.3, 17.7	7.4, 9.3	10.3, 17.6	7.4, 9.5

5 年分析截止日期：2014 年 4 月 17 日。3 年分析截止日期：2016 年 7 月 15 日。5 年分析截止日期：2018 年 10 月 3 日。
PFS: 無病生存率; NA: 未適用

先進的 BRAF 抑制劑療法
目前對使用 BRAF 抑制劑的陽性、後未併用 trametinib 與 dabrafenib 的受試者中，目前數據有限。BRF11320 試驗的 II 期部分包含一個由 ≥ 6 名未使用 BRAF 抑制劑的陽性受試者組成的子組。Trametinib 2 毫克每天一次，dabrafenib 150 毫克每天兩次併用療法，在先前使用 BRAF 抑制劑的陽性受試者中表現出優越性。該試驗 (請參閱第 4.4 節)，由試驗主持人評定且經審慎的反應率為 15% (95% CI: 4.4, 24.9)，而 PFS 中位數為 3.6 個月 (95% CI: 1.9, 5.2)。在 45 名未接受過 C 部分中，從 vemurafenib 單一療法轉用 trametinib 2 毫克每天一次 + dabrafenib 150 毫克每天兩次併用療法的受試者中，也觀察到類似的結果。在這些受試者中，可觀察到類似的反應率為 13% (95% CI: 5.0, 27.0)，而 PFS 中位數為 5.6 個月 (95% CI: 2.4, 8.4)。

• Dabrafenib 單一療法
有 3 項試驗 (BRF11368) [BREAK-3]、BRF113929 [BREAK-MB] 和 BRF113710 [BREAK-2]) 針對具有 BRAF V600E 突變且無既往治療或轉移性黑色素瘤的受試者，包括接受 BRAF V600E 及 V600K 突變的受試者。評估使用 dabrafenib 治療的療效。這些試驗共收錄 402 位接受 BRAF V600E 突變的受試者及 49 位接受 BRAF V600K 突變的受試者。患有 V600E 以外之 BRAF 突變的受試者中，有 40 位受試者接受 BRAF V600E 突變的受試者。至於單臂試驗中的發生 V600E 突變的受試者，其接受 BRAF V600E 突變者為 6。

在發生 V600E 及 V600K 以外之 BRAF V600 突變的受試者方面，目前並無任何相關的資料。目前尚未研究過 dabrafenib 對先前併用過 BRAF 抑制劑的受試者的療效。

先進的受治療的受試者 (第 III 期試驗 [BREAK-3] 試驗)
一項第 III 期、隨機、開放性試驗 [BREAK-3] 評估了 dabrafenib 的療效與安全性。這項試驗針對具有 BRAF V600E 突變陽性轉移性 (無法切除的 III 期) 或轉移性 (IV 期) 黑色素瘤且先前未接受過治療的受試者。比較 dabrafenib 與 dacarbazine (DTIC) 的療效。患有 V600E 以外之 BRAF 突變的受試者中，有 97% 的受試者排除於試驗之外。這項試驗的主要目標是評估 dabrafenib 在進行評估之無病生存時間 (PFS) 方面的療效，並與 DTIC 進行比較。DTIC 組的受試者在接受 DTIC 治療後出現惡化現象後，允許轉入接受 dabrafenib 治療。兩個治療組的基線特徵大致相當：有 60% 的受試者為男性，有 99.6% 為高加索人，中位年齡為 52 歲，有 21% 的受試者 ≥ 65 歲，有 98.4% 的受試者 ECOG 性能狀態為 0 級。患有 97% 的受試者有轉移性腫瘤。

在 2011 年 12 月 19 日截止之資料所進行的分析中，主要指標 PFS 達到預期的改善 (HR: 0.30; 95% CI 為 0.18, 0.51; p<0.0001)。主要分析及額外分析 6 個月之事件分析的事實結果詳列於表 12。以 2012 年 12 月 18 日截止之資料為基礎所進行之進一步事件分析的事實結果詳列於表 13 所示。

表 12: 對先前未接受治療的受試者的療效 (BREAK-3 試驗, 2012 年 6 月 25 日)

評估指標	2011 年 12 月 19 日的資料		2012 年 6 月 25 日的資料	
	Dabrafenib (N=187)	DTIC (N=63)	Dabrafenib (N=187)	DTIC (N=63)
無病生存時間				
中位數, 月 (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2, 9.0)	2.7 (1.5, 3.2)
HR (95% CI)	0.30 (0.18, 0.51)	NA	0.37 (0.24, 0.58)	NA
P 值	<0.0001	NA	<0.0001	NA
整體療效反應率*				
中位數 (95% CI)	53 (45.5, 63.5)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.9)	24 (14.3, 36.2)
療效反應持續時間				
中位數, 月 (95% CI)	5.6 (4.8, NR)	NR (5.0, NR)	8.0 (6.6, 11.5)	7.6 (5.0, 9.7)

縮寫: CI: 信賴區間; DTIC: dacarbazine; HR: 風險比; NR: 未達到
* 定義為完全反應 + 部分反應

根據 2012 年 6 月 25 日截止的資料，在 65 位隨機分配至 DTIC 組的受試者中有 35 位 (53.8%) 接受 dabrafenib，並有 63 位隨機分配至 dabrafenib 組的受試者及 79% 也隨機分配至 DTIC 組的受試者出現惡化現象。接受 dabrafenib 治療的中位 PFS 為 4.4 個月。

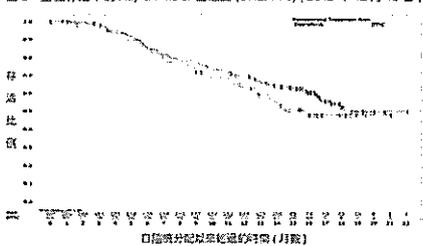
表 13: 主要分析及事件分析的生存率資料

截止日期	治療藥物	死亡病例數 (%)	風險比 (95% CI)
2012 年 6 月 25 日	dabrafenib	21 (11%)	(0.25, 1.46)**
	DTIC	21 (33%)	0.75
2012 年 12 月 18 日	dabrafenib	55 (29%)	(0.44, 1.29)**
	DTIC	28 (44%)	0.76
	dabrafenib	78 (42%)	(0.48, 1.21)**

* 事件數 (n=66) 在接收 dabrafenib 的受試者中

以 2012 年 12 月 18 日截止之資料為基礎所進行之進一步事件分析的整體生存率資料顯示，DTIC 治療組與 dabrafenib 治療組的 12 個月整體存活率分別為 63% 與 70%。

圖 3: 整體存活率的 Kaplan-Meier 曲線圖 (BREAK-3) (2012 年 12 月 18 日)



轉移性受試者 (第 II 期試驗 [BREAK-MB] 試驗)
BREAK-MB 是一項多中心、開放性、2 組的 II 期試驗，其目的旨在針對對標準化治療無效 (第 IV 期) BRAF 突變陽性 (V600E 或 V600K) 黑色素瘤受試者進行評估 dabrafenib 的療效與安全性。受試者分別被分配進入 2 組 A (先前未接受任何轉移性黑色素瘤治療的受試者) 或 2 組 B (先前接受過轉移性黑色素瘤治療的受試者)。

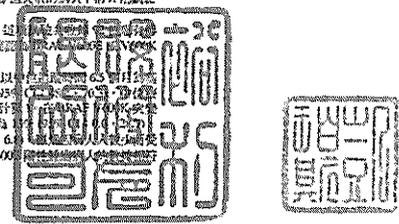
這項試驗的主要評估指標為 V600E 受試者中的整體反應率 (ORR) (研究人員評估結果)，及研究人員評估的 ORR 及其療效反應結果詳列於表 14 所示。

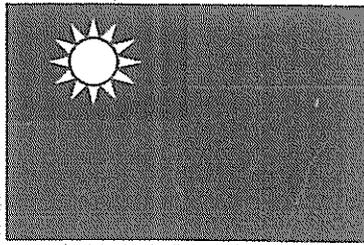
表 14: 轉移性受試者的療效相關資料 (BREAK-MB 試驗)

評估指標	所有接受治療的受試者 (n=141)			
	BRAF V600E (主要對象)		BRAF V600K	
	群組 A (N=74)	群組 B (N=65)	群組 A (N=15)	群組 B (N=18)
整體反應率 (ORR)†	39% (28.0, 51.2)	31% (19.9, 43.4)	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
P 值	<0.001*	<0.001*	NA	NA
療效反應持續時間 (DOR)†				
中位數, 月 (95% CI)	3.9 (2.8, NR)	2.0 (1.6, 2.5)	NA	NA
95% 信賴區間	2.8, 4.9	1.6, 2.5	NA	NA
無病生存時間 (PFS)†				
中位數, 月 (95% CI)	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
HR (95% CI)	0.76 (0.59, NR)	0.72 (0.59, NR)	0.37 (0.18, 0.77)	0.50 (0.35, NR)
P 值	NA	NA	0.0001	0.0001

縮寫: CI: 信賴區間; NR: 未達到; NA: 未適用
* 定義為完全反應 + 部分反應
† 定義為事件數目的百分比或事件數目與 BRAF V600E 突變受試者之 ORR ≥ 10% 的受試者，或 ORR ≥ 30% 的受試者。

先進的受治療的受試者 (第 II 期試驗 [BREAK-2] 試驗)
BRF113710 (BREAK-2) 是一項多中心、開放性、2 組的 II 期試驗，其目的旨在針對具有 BRAF V600E 突變且無既往治療或轉移性黑色素瘤的受試者。受試者分別被分配進入 2 組 A (先前未接受過轉移性黑色素瘤治療的受試者) 或 2 組 B (先前接受過轉移性黑色素瘤治療的受試者)。這項試驗的主要評估指標為 V600E 受試者中的整體反應率 (ORR) (研究人員評估結果)，及研究人員評估的 ORR 及其療效反應結果詳列於表 15 所示。





衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 026579 號

簽審文件號碼：DHA05202657909

中文名稱：泰伏樂膠囊 75 毫克

英文名稱：Tafinlar Capsules 75mg

類別：須由醫師處方使用 藥商名稱：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司
台灣分公司

劑型：膠囊劑 製造廠名稱：GLAXO OPERATIONS UK
LIMITED

包裝種類：8-1000 粒塑膠瓶裝 製造廠地址：HERTFORDSHIRE, SG12 0DJ, UK
(續如後)

處方：

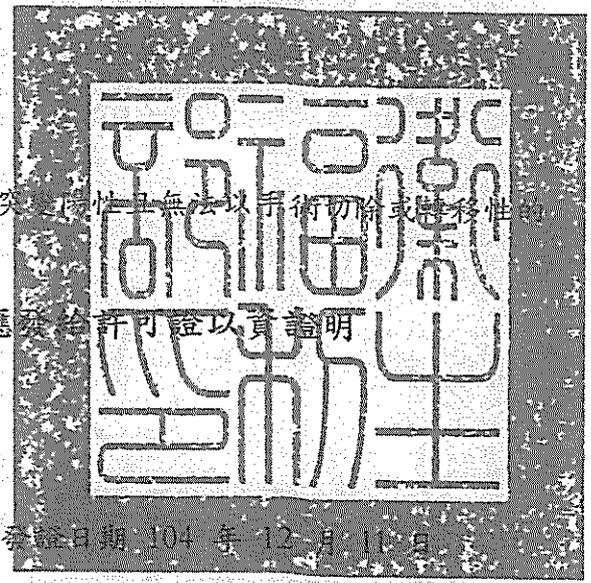
Each capsule contains:
Dabrafenib Mesylate.....88.88 MG
(eq. to Dabrafenib.....75 MG)

適應症：Dabrafenib 可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的
成人黑色素瘤

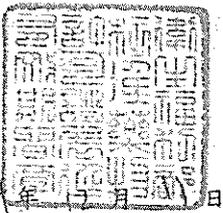
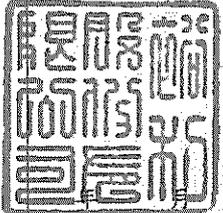
前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部

部長 蔣丙煌



發證日期 104 年 12 月 11 日
有效日期 ~~109~~ 年 12 月 11 日

核准 展延 至	 114 年 1 月 1 日	年 月 日	 年 月 日	 年 月 日
文號	1091492448			

抄

變更事項 核准日期 項核准文號 核准日期

代理權移轉：

台灣諾華股份有限公司

105.3.17
105.6.02.453

適應症變更為：

1. 黑色素瘤：Dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤（請參閱第 5.1 節）。
2. 黑色素瘤的輔助治療：Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變且完全切除後之第 III 期黑色素瘤病人的術後輔助治療。
3. 非小細胞肺癌：Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變之晚期非小細胞肺癌成人患者。

適應症變更為：

Dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600

突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤

衛生福利部

105.4.22
105.2.16

新增委託二級包裝廠

廠名：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

作業內容：新製雙標新仿單

106.10.19.886

成品製造廠變更為：

Siegfried Barbera, S.L. (Ronda Santa María, 158, 08210 Barberá del Vallés, Barcelona, Spain)

分、包裝製造廠變更為：

Lek Pharmaceuticals, d.d. (Merovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia)

10.9.15
1106808907

適應症變更：

1. 黑色素瘤：
Dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤
2. 非小細胞肺癌：
Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變之晚期非小細胞肺癌成人患者。

106.6.02.7595

分裝及包裝廠：GLAXO WELLCOME S.A.

AVDA.DE EXTREMADURA 3, 09400 ARANDA DE DUERO BURGOS, SPAIN

110.12.20

衛生福利部
106.10.19.886

109年10月19日部授食字第 1096013168 號

DMF Number : DMF(23)3508

成分名：DABRAFENIB MESYLATE

廠名(址)：「NOVARTIS RINGASKIDDY LIMITED」【RINGASKIDDY CO. CORK IRELAND】

本案係依 100 年 6 月 21 日署授食字第 1001403285 號公告審查通過；並依 1050041363 號函併入本製劑許可證管理。

衛生福利部
DMF Number : DMF(39)1544
成分名：Dabrafenib mesylate
廠名(址)：新加坡「Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd」【1 Pioneer Sector 1, Jurong 628413, Singapore】