

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：劉小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23323

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112年03月20日

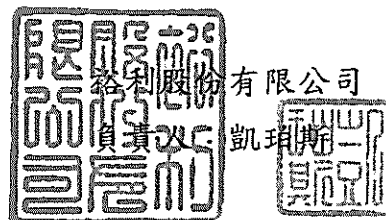
發文字號：112 裕字-第000429號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg (妥復克膜衣錠30毫克)、Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg(妥復克膜衣錠40毫克)」仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg (妥復克膜衣錠 30 毫克)、Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg(妥復克膜衣錠 40 毫克)」，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自下列批號起仿單變更，變更包含全文用法用量、警語及注意事項等部分，請參考變更前後仿單（如附件）
 1. Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg：201335A
 2. Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg：201339B
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、仿單及衛服部核准函。



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段 2 號 12 樓
承辦人：錢俊佑
電 話：02-2512-9727

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 3 月 14 日

發文字號：(112) 百總字第 032 號

附 件：

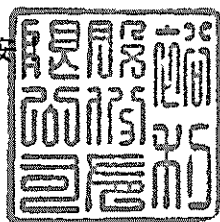
請 貴公司函轉「妥復克膜衣錠 30 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg (衛署藥輸第 026032 號)」使用單位為荷，行文內容如下：

主旨： 有關「妥復克膜衣錠 30 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg (衛署藥輸第 026032 號)」之仿單變更通知，說明如下，請查照。

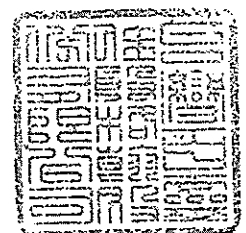
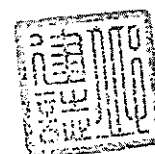
說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購「妥復克膜衣錠 30 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg (衛署藥輸第 026032 號)」，以下簡稱為『本產品』，謹此至上十二萬分謝意。
- 二、 本產品仿單變更，本產品仿單變更包含全文用法用量、警語及注意事項等部分，請參考變更前後仿單 (如附件)。
- 三、 變更後之包裝(批號為 201335A) 將陸續供應至 貴院使用，此批藥品效期至 12/31/2024。
- 四、 敬請 貴院諒解因本產品仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

敬祝 醫安



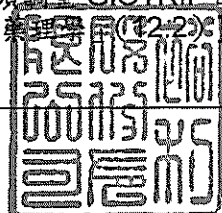
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌



	變更前	變更後
全文	依據衛福部食藥署格式重新排版	
用法用量	NA	年齡、人種、性別 無須依據病人年齡、人種或性別調整劑量。 [請參閱藥物動力學]
警語及注意事項	GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉（包括嚴重腹瀉）的報告[請參閱「不良反應」(6.1)]。腹瀉可能導致脫水（有或無伴隨腎功能受損），有極少數病例導致死亡。 腹瀉的積極處置極為重要，包括適當補充水分，並使用止瀉劑。必須使用止瀉劑（例如 loperamide），需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人皆應備妥止瀉劑，以便在出現腹瀉的第一個病徵時開始治療，並持續治療至軟便情形已停止 12 小時。 在臨床試驗中，第一次腹瀉事件常在治療早期（14 天內）即發生（LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療者有 83.5%，LUX-Lung 1 試驗則有 71.1%）。第 3 級腹瀉最常發生於治療的前 6 週內。LUX-Lung 3 試驗中有 34 位（14.8%）病人出現第 3 級腹瀉，包括 27 位於前 6 週內發生此事件的病人。 於 1200.32 (LUX-Lung 3) 臨床試驗中，有 6.1% 接受 GIOTRIF 治療的病人因腹瀉導致腎功能不全，其中 3 人（1.3%）為第 3 級腹瀉。 嚴重或長時間腹瀉的病人可能需要給予口服或靜脈注射電解質與液體。必須暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量或中斷 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。	GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉(包括嚴重腹瀉)的報告[請參閱「不良反應」]。腹瀉可能導致脫水(有或無伴隨腎功能受損)，有極少數病例導致死亡。腹瀉事件通常發生在治療的前兩周。第 3 級腹瀉最常發生於治療的前 6 週內。 腹瀉的積極處置極為重要，包括適當補充水分，並結合止瀉劑治療。尤其是在開始治療前六週內更顯重要且須在有首見腹瀉症狀時使用。必須使用止瀉劑(例如 loperamide)，需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人皆應備妥止瀉劑，以便在出現腹瀉的第一個病徵時開始治療，並持續治療至軟便情形已停止 12 小時。嚴重腹瀉的病人可能需要暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量[請參閱「用法用量」]。脫水的病人可能需要給予靜脈注射電解質與液體。
警語及注意事項	嚴重肝損傷 在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭（包括致死事件）。建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $> 5 \times \text{ULN}$，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化（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 GIOTRIF。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。	嚴重肝損傷 在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭（包括致死事件）。在這些病人中，干擾因素包括已患有肝臟疾病和/或與潛在惡性腫瘤進展相關的併發症。已患有肝臟疾病病人建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。在服用 GIOTRIF 期間出現嚴重肝功能不全的病人，應停止治療。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $> 5 \times \text{ULN}$，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化（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 GIOTRIF。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。
警語	EGFR 檢測	EGFR 檢測 在篩選適合接受第一線 GIOTRIF 治療的病



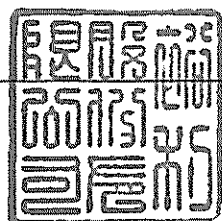
及注意事項	在篩選適合接受第一線 GIOTRIF 治療的病人時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。	人時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。在評估 EGFR 突變的病人時，選擇經過充分驗證且穩健的方法，以避免假陰性或假陽性是很重要的。
特殊族群注意事項	懷孕 根據其作用機轉，懷孕期間使用 GIOTRIF，可能對胎兒造成傷害。Afatinib 的臨床前研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生。 經確認的變化皆為骨骼的改變，包括成骨不全／骨化不全（大鼠；16 mg/kg/day），以及在母體毒性劑量下的流產、胎兒體重下降以及主要為內臟及皮膚的變化（兔子；≥ 5 mg/kg/day）。總全身暴露量（AUC）分別高於（大鼠的 2.2 倍，）或稍低於（兔子的 0.2 倍）在病人的暴露量。	懷孕 Afatinib 的非臨床研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生（見毒理學部分）。 目前尚無對使用 GIOTRIF 的孕婦進行研究。因此，對人類的潛在風險是未知的。應建議育齡婦女在接受 GIOTRIF 治療期間避免懷孕。在治療期間和最後一次給藥後至少 2 週內應使用適當的避孕方法。如果在懷孕期間使用 GIOTRIF 或如果病人在接受 GIOTRIF 時懷孕，應告知病人對胎兒的潛在危害。
特殊族群注意事項	哺乳 根據非臨床數據（見毒理學部分），afatinib 很可能由人類乳汁泌出。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母親在接受 GIOTRIF 期間不要進行母乳餵養。現有的動物實驗資料顯示，afatinib 可經乳汁泌出。在用藥後 1 小時與 6 小時，乳汁中的藥物平均濃度約分別較血中濃度高 80 倍與 150 倍。目前未知 afatinib 是否會經人類乳汁泌出。由於許多藥物都會由人類乳汁泌出，且 GIOTRIF 對哺乳嬰兒可能造成嚴重的不良反應，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。	哺乳 根據非臨床數據，afatinib 很可能由人類乳汁泌出。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母親在接受 GIOTRIF 期間不要進行哺乳。在哺乳期第 11 天，給大鼠口服具放射性標記的 afatinib 被排泄到乳汁中。在給藥後 1 小時和 6 小時的時間點，乳汁中的平均濃度是血漿中各自濃度的約 80 倍和 150 倍。
特殊族群注意事項	NA	生育能力 尚未使用 GIOTRIF 進行人類生育力研究。現有的非臨床毒理學數據顯示，較高劑量對生殖器官具影響（參見毒理學部分）。因此，不能排除 GIOTRIF 治療對人類生育能力的不良影響。
特殊族群注意事項	小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。	小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。GIOTRIF 用於小孩及青少年族群的安全性及有效性尚未於該族群的臨床試驗證實，因此不建議使用。
特殊族群注意事項	肝功能不全 尚未針對重度（Child Pugh C）肝功能不全病人進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病人[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]。對於輕度（Child Pugh A）或中度（Child Pugh B）肝功能不全的病人，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。	肝功能不全 Afatinib 於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人的暴露量未顯著增加[請參閱「藥物動力學」]。 對於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」]。尚未針對重度(Child Pugh C)肝功能不全病人進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病人[請參閱「警語及注意事項」]。



特殊族群注意事項	交互作用 ...	交互作用 ... <u>食物對 Afatinib 的影響</u> 高脂肪餐與 GIOTRIF 的共同給藥導致 Afatinib 暴露量顯著減少約 50% 的 C_{max} 和 39% 的 $AUC_{0-\infty}$ 。 GIOTRIF 不可與食物同時服用(參見劑量和給藥和藥物動力學部分)。
10. 藥效學 藥理特性	藥效學 ...	藥效學 ... Afatinib 的抗腫瘤活性在 HER2 過度表現模型中得到證實。各種 ErbB 訊號傳遞異常(例如 EGFR 過度表現或突變)也是 afatinib 能於在肺癌和頭頸癌模型中表現其活性最可能潛在原因。 ...
	毒理學 ... 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。 單一檢測菌株 ((Ames)) 的致突變性檢測法發現, afatinib 呈現弱陽性反應。不過, 在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測, 體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測 ((Comet assay)) 以及在體內執行 4 週 Muta™ 小鼠口服突變研究中, 皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。Afatinib 是否會損傷人類的生育能力目前未明。雄性與雌性大鼠的生育力研究顯示, 以口服途徑使用最大耐受劑量(8 mg/kg)對整體生育力無顯著的影響。在雄性與雌性大鼠所能達到的總全身暴露量 (AUC_{0-24h}) 稍高或稍低於在病人所觀察到者 (分別為 1.3 倍與 0.51 倍)。	毒理學 對小鼠和大鼠進行單劑量口服給藥, 顯示 afatinib 的急性毒性潛力較低。在大鼠長達 26 週或迷你豬長達 52 週的口服重複給藥研究中, 發現主要影響在皮膚(大鼠的皮膚變化、上皮萎縮和毛囊炎)、胃腸道(大鼠和迷你豬的腹瀉、胃糜爛、上皮萎縮)和腎臟(大鼠的乳頭狀壞死)。根據研究結果顯示這些變化分別發生在低暴露劑量、臨床範圍內暴露劑量或高於臨床的暴露劑量。此外, 在兩個物種中都觀察到許多器官因藥效學影響, 而導致上皮細胞萎縮。 <u>生殖毒性</u> 根據作用機制, GIOTRIF 有可能對胎兒造成傷害。 ... 在一項以口服途徑於大鼠中達到最大耐受劑量的研究中, 顯示對產前/產後發育沒有顯著影響。其影響僅限於降低後代的出生體重和後續的體重增加, 但不會對發育指標、性成熟或行為評估的表現產生實質性影響。在雌性大鼠中可達到的最高總全身暴露量(AUC_{0-24}) 低於在病人中觀察到的(0.23 倍)。 <u>光毒性</u> 用 afatinib 進行了體外 3T3 光毒性試驗。發現 GIOTRIF 可能具有潛在的光毒性。 <u>致癌性</u> 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。 單一檢測菌株(Ames)的致突變性檢測法發現, afatinib 呈現弱陽性反應。不過, 在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測, 體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測 (Comet assay) 以及在體內執行 4 週 Muta™ 小鼠口服突變研究中, 皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。
藥物動	NA	<u>目標人群的藥物動力學分析</u> 在 927 名接受 GIOTRIF 單方治療的癌症病人中進行了一項群體藥物動力學分析。對



力學		於以下任何共變因子，認為不需要調整起始劑量。
藥物動力學	人種 依據人種調整劑量。根據族群藥物動力學分析（納入亞洲、白人、黑人或非洲裔美國人等族裔子群體），人種對 afatinib 的藥物動力學性質並無影響。 其他病人之外在/內在因素 根據族群藥物動力學分析，抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質皆無影響。	人種 Afatinib 藥物動力學在亞洲和高加索人之間沒有統計學顯著差異。另外，由這些族群的有限數據(此分析共 927 名病人)，也沒有檢測到美洲印第安人/阿拉斯加人中的(6 名)和或黑人(9 名)的藥物動力學存在明顯差異。 肝功能不全 通過異常肝臟測試確定輕度和中度肝功能不全病人與 afatinib 暴露量的任何顯著變化無關。 其他病人之外在/內在因素 發現對 afatinib 暴露有顯著影響的其他病人特徵/內在因素包括：ECOG 表現評分、乳酸脫氫酶含量、鹼性磷酸酶含量和總蛋白含量。這些共變因子的個體效應被認為與臨床無關。 抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質皆無影響。 小兒病人 依體表面積按成人劑量的 80% 給藥後，2 歲至 18 歲以下小兒病人的藥物動力學特徵與在成人中觀察到的相似。
藥物動力學	藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ...	藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ... 藥物吸收運送系統 體外研究的資料顯示，應該不會因為 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 與 OCT3 等轉運蛋白受抑制而與 GIOTRIF 發生藥物交互作用。
臨床試驗資料	NA	4 項隨機對照試驗(LUX-Lung 3；1200.32，LUX-Lung 6；1200.34，LUX-Lung 1；1200.23 和 LUX-Lung 7；1200.123)證明了 GIOTRIF 單方治療具有 EGFR 突變的 NSCLC 病人的療效和安全性)和大型單臂 II 期試驗 (LUX-Lung 2；1200.22)。LUX-Lung 3、LUX-Lung 6、LUX-Lung 7 和 LUX-Lung 2 試驗招募了未接受 EGFR TKI 治療的 EGFR 突變陽性病人。LUX-Lung 1 試驗納入臨床上富含 EGFR 突變的病人，這些病人曾接受過 EGFR TKI 治療(gefitinib 或 erlotinib)。LUX-Lung 1 中的試驗族群，將包含大部分具有 T790M 耐受藥品突變的病人，在大約 50% 的先前有反應且對 erlotinib 和/或 gefitinib 耐藥的非小細胞肺癌病人中可檢測到這種突變。 一項開放性對照試驗 LUX-Lung 8 研究了 GIOTRIF 作為鱗狀組織非小細胞肺癌病人二線治療的有效性和安全性。



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段2號12樓
承辦人：錢俊佑
電 話：02-2512-9727

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 3 月 14 日

發文字號：(112) 百總字第 033 號

附 件：

請 貴公司函轉「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」使用單位為荷，行文內容如下：

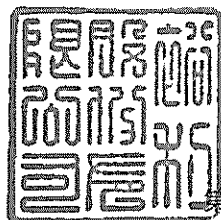
主旨： 有關「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」之仿單變更通知，說明如下，請查照。

說明：

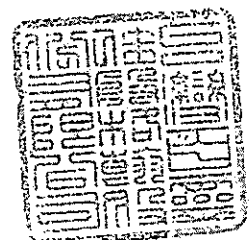
- 一、 承蒙 貴院支持與採購「妥復克膜衣錠 40 毫克 Giotrif Film-Coated Tablets 40 mg (衛署藥輸第 026033 號)」，以下簡稱為『本產品』，謹此至上十二萬分謝意。
- 二、 本產品仿單變更，即日起本產品仿單變更包含全文用法用量、警語及注意事項等部分，請參考變更前後仿單 (如附件)。
- 三、 變更後之新包裝(批號為 201339B) 將供應至 貴院使用，此批藥品效期至 12/31/2024。
- 四、 敬請 貴院諒解因本產品供應狀況及仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

敬祝醫安！

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌



第1頁

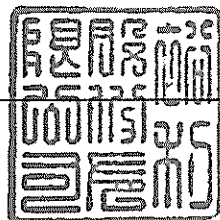


	變更後	變更前
全文	依據衛福部食藥署格式重新排版	
用法用量	NA	年齡、人種、性別 無須依據病人年齡、人種或性別調整劑量。[請參閱藥物動力學]
警語及注意事項	GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉 (包括嚴重腹瀉) 的報告[請參閱「不良反應」(6.1)]。腹瀉可能導致脫水 (有或無伴隨腎功能受損)，有極少數病例導致死亡。 腹瀉的積極處置極為重要，包括適當補充水分，並使用止瀉劑。必須使用止瀉劑 (例如 loperamide)，需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人皆應備妥止瀉劑，以便在出現腹瀉的第一個病徵時開始治療，並持續治療至軟便情形已停止 12 小時。 在臨床試驗中，第一次腹瀉事件常在治療早期 (14 天內) 即發生 (LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療者有 83.5%，LUX-Lung 1 試驗則有 71.1%)。第 3 級腹瀉最常發生於治療的前 6 週內。LUX-Lung 3 試驗中有 34 位 (14.8%) 病人出現第 3 級腹瀉，包括 27 位於前 6 週內發生此事件的病人。 於 1200.32 (LUX-Lung 3) 臨床試驗中，有 6.1% 接受 GIOTRIF 治療的病人因腹瀉導致腎功能不全，其中 3 人 (1.3%) 為第 3 級腹瀉。 嚴重或長時間腹瀉的病人可能需要給予口服或靜脈注射電解質與液體。必須暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量或中斷 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。	GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉 (包括嚴重腹瀉) 的報告[請參閱「不良反應」]。腹瀉可能導致脫水 (有或無伴隨腎功能受損)，有極少數病例導致死亡。腹瀉事件通常發生在治療的前兩周。第 3 級腹瀉最常發生於治療的前 6 週內。 腹瀉的積極處置極為重要，包括適當補充水分，並結合止瀉劑治療。尤其是在開始治療前六周內更顯重要且須在有首見腹瀉症狀時使用。必須使用止瀉劑 (例如 loperamide)，需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人皆應備妥止瀉劑，以便在出現腹瀉的第一個病徵時開始治療，並持續治療至軟便情形已停止 12 小時。嚴重腹瀉的病人可能需要暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量[請參閱「用法用量」]。脫水的病人可能需要給予靜脈注射電解質與液體。
警語及注意事項	嚴重肝損傷 在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭 (包括致死事件)。建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $> 5 \times \text{ULN}$，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化 (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 GIOTRIF。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。	嚴重肝損傷 在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病人發生肝臟衰竭 (包括致死事件)。在這些病人中，干擾因素包括已患有肝臟疾病和/或與潛在惡性腫瘤進展相關的併發症。已患有肝臟疾病病人建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。在服用 GIOTRIF 期間出現嚴重肝功能不全的病人，應停止治療。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病人，若總膽紅素 $> 3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $> 5 \times \text{ULN}$，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化 (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



Boehringer
Ingelheim

		GIOTRIF。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。
警語及注意事項	EGFR 檢測 在篩選適合接受第一線 GIOTRIF 治療的病人時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。	EGFR 檢測 在篩選適合接受第一線 GIOTRIF 治療的病人時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。在評估 EGFR 突變的病人時，選擇經過充分驗證且穩健的方法，以避免假陰性或假陽性是很重要的。
特殊族群注意事項	懷孕 根據其作用機轉，懷孕期間使用 GIOTRIF，可能對胎兒造成傷害。Afatinib 的臨床前研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生。 經確認的變化皆為骨骼的改變，包括成骨不全/骨化不全（大鼠；16 mg/kg/day），以及在母體毒性劑量下的流產、胎兒體重下降以及主要為內臟及皮膚的變化（兔子；≥ 5 mg/kg/day）。總全身暴露量（AUC）分別稍高於（大鼠的 2.2 倍，）或稍低於（兔子的 0.2 倍）在病人的暴露量。	懷孕 Afatinib 的非臨床研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生（見毒理學部分）。 目前尚無對使用 GIOTRIF 的孕婦進行研究。因此，對人類的潛在風險是未知的。應建議育齡婦女在接受 GIOTRIF 治療期間避免懷孕。在治療期間和最後一次給藥後至少 2 週內應使用適當的避孕方法。如果在懷孕期間使用 GIOTRIF 或如果病人在接受 GIOTRIF 時懷孕，應告知病人對胎兒的潛在危害。
特殊族群注意事項	哺乳 根據非臨床數據（見毒理學部分），afatinib 很可能由人類乳汁泌出。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母親在接受 GIOTRIF 期間不要進行母乳餵養。現有的動物實驗資料顯示，afatinib 可經乳汁泌出。在用藥後 1 小時與 6 小時，乳汁中的藥物平均濃度約分別較血中濃度高 80 倍與 150 倍。目前未知 afatinib 是否會經人類乳汁泌出。由於許多藥物都會由人類乳汁泌出，且 GIOTRIF 對哺乳嬰兒可能造成嚴重的不良反應，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。	哺乳 根據非臨床數據，afatinib 很可能由人類乳汁泌出。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母親在接受 GIOTRIF 期間不要進行哺乳。在哺乳期第 11 天，給大鼠口服具放射性標記的 afatinib 被排泄到乳汁中。在給藥後 1 小時和 6 小時的時間點，乳汁中的平均濃度是血漿中各自濃度的約 80 倍和 150 倍。
特殊族群注意事項	NA	生育能力 尚未使用 GIOTRIF 進行人類生育力研究。 現有的非臨床毒理學數據顯示，較高劑量對生殖器官具影響（參見毒理學部分）。因此，不能排除 GIOTRIF 治療對人類生育能力的不良影響。
特殊族群注意事項	小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。	小兒 目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病人的安全性及有效性。GIOTRIF 用於小孩及青少年族群的安全性及有效性尚未於該族群的臨床試驗證實，因此不建議使用。



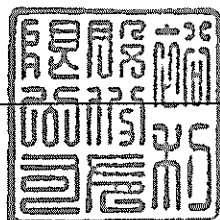


特殊族群注意事項	肝功能不全 尚未針對重度 ((Child Pugh C)) 肝功能不全病人進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病人[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]。對於輕度 (Child Pugh A) 或中度 (Child Pugh B) 肝功能不全的病人，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。	肝功能不全 Afatinib 於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人的暴露量未顯著增加[請參閱「藥物動力學」]。對於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」]。尚未針對重度(Child Pugh C)肝功能不全病人進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病人[請參閱「警語及注意事項」]。
特殊族群注意事項	交互作用 ...	交互作用 ... 食物對 Afatinib 的影響 高脂肪餐與 GIOTRIF 的共同給藥導致 Afatinib 暴露量顯著減少約 50%的 C_{max} 和 39%的 AUC_{0-∞}。 GIOTRIF 不可與食物同時服用(參見劑量和給藥和藥物動力學部分)。
10. 藥理特性	藥效學 ...	藥效學 ... Afatinib 的抗腫瘤活性在 HER2 過度表現模型中得到證實。各種 ErbB 訊號傳遞異常(例如 EGFR 過度表現或突變)也是 afatinib 能於在肺癌和頭頸癌模型中表現其活性最可能潛在原因。 ...
	毒理學 ... 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。 單一檢測菌株 ((Ames)) 的致突變性檢測法發現，afatinib 呈現弱陽性反應。不過，在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測，體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測 ((Comet assay)) 以及在體內執行 4 週 MutaTM 小鼠口服突變研究中，皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。 Afatinib 是否會損傷人類的生育能力目前未明。雄性與雌性大鼠的生育力研究顯示，以口服途徑使用最大耐受劑量(8 mg/kg)對整體生育力無顯著的影響。在雄性與雌性大鼠所能達到的總全身暴露量 (AUC_{0-24h}) 稍高或稍低於在病人所觀察到者 (分別為 1.3 倍與 0.51 倍)。	毒理學 對小鼠和大鼠進行單劑量口服給藥，顯示 afatinib 的急性毒性潛力較低。在大鼠長達 26 週或迷你豬長達 52 週的口服重複給藥研究中，發現主要影響在皮膚(大鼠的皮膚變化、上皮萎縮和毛囊炎)、胃腸道(大鼠和迷你豬的腹瀉、胃糜爛、上皮萎縮)和腎臟(大鼠的乳頭狀壞死)。根據研究結果顯示這些變化分別發生在低暴露劑量、臨床範圍內暴露劑量或高於臨床的暴露劑量。此外，在兩個物種中都觀察到許多器官因藥效學影響，而導致上皮細胞萎縮。 生殖毒性 根據作用機制，GIOTRIF 有可能對胎兒造成傷害。 ... 在一項以口服途徑於大鼠中達到最大耐受劑量的研究中，顯示對產前/產後發育沒有顯著影響。其影響僅限於降低後代的出生體重和後續的體重增加，但不會對發育指標、性成熟或行為評估的表現產生實質性影響。在雌性大鼠中可達到的最高總全身暴露量(AUC₀₋₂₄) 低於在病人中觀察到的(0.23 倍)。 光毒性 用 afatinib 進行了體外 3T3 光毒性試驗。發現 GIOTRIF 可能具有潛在的光毒



Boehringer
Ingelheim

		性。 致癌性 尚未進行 afatinib 的致癌性研究。 單一檢測菌株(Ames)的致突變性檢測法發現，afatinib 呈現弱陽性反應。不過，在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測，體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測(Comet assay)以及在體內執行 4 週 MutaTM 小鼠口服突變研究中，皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。
藥物動力學	NA	目標人群的藥物動力學分析 在 927 名接受 GIOTRIF 單方治療的癌症病人中進行了一項群體藥物動力學分析。對於以下任何共變因子，認為不需要調整起始劑量。
藥物動力學	人種 依據人種調整劑量。根據族群藥物動力學分析（納入亞洲、白人、黑人或非洲裔美國人等族裔子群體），人種對 afatinib 的藥物動力學性質並無影響。 其他病人之外在/內在因素 根據族群藥物動力學分析，抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質皆無影響。	人種 Afatinib 藥物動力學在亞洲和高加索人之間沒有統計學顯著差異。另外，由這些族群的有限數據(此分析共 927 名病人)，也沒有檢測到美洲印第安人/阿拉斯加人中的(6 名)和或黑人(9 名)的藥物動力學存在明顯差異。 肝功能不全 通過異常肝臟測試確定輕度和中度肝功能不全病人與 afatinib 暴露量的任何顯著變化無關。 其他病人之外在/內在因素 發現對 afatinib 暴露有顯著影響的其他病人特徵/內在因素包括：ECOG 表現評分、乳酸脫氫酶含量、鹼性磷酸酶含量和總蛋白含量。這些共變因子的個體效應被認為與臨床無關。 抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質皆無影響。 小兒病人 依體表面積按成人劑量的 80% 給藥後，2 歲至 18 歲以下小兒病人的藥物動力學特徵與在成人中觀察到的相似。
藥物動力學	藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ...	藥物動力學藥物交互作用 藥物運輸器 ... 藥物吸收運送系統 體外研究的資料顯示，應該不會因為 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 與 OCT3 等轉運蛋白受抑制而與 GIOTRIF 發生藥物交互作用。
臨床試驗	NA	4 項隨機對照試驗(LUX-Lung 3；1200.32，LUX-Lung 6；1200.34，LUX-Lung 1；1200.23 和 LUX-Lung 7；1200.123)證明了 GIOTRIF 單方治療具



資料		有 EGFR 突變的 NSCLC 病人的療效和安全性)和大型單臂 II 期試驗 (LUX-Lung 2; 1200.22)。LUX-Lung 3、LUX-Lung 6、LUX-Lung 7 和 LUX-Lung 2 試驗招募了未接受 EGFR TKI 治療的 EGFR 突變陽性病人。LUX-Lung 1 試驗納入臨床上富含 EGFR 突變的病人，這些病人曾接受過 EGFR TKI 治療(gefitinib 或 erlotinib)。LUX-Lung 1 中的試驗族群，將包含大部分具有 T790M 耐受藥品突變的病人，在大約 50% 的先前有反應且對 erlotinib 和/或 gefitinib 耐藥的非小細胞肺癌病人中可檢測到這種突變。一項開放性對照試驗 LUX-Lung 8 研究了 GIOTRIF 作為鱗狀組織非小細胞肺癌病人二線治療的有效性和安全性。
----	--	--

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：02-2787-7421

傳真：

電子郵件：

104



台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月21日

發文字號：衛授食字第1109502372號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份。

主旨：貴公司申請「妥復克膜衣錠30毫克(Giotrif Film-Coated Tablets 30 mg)」(衛署藥輸字第026032號)仿單變更一案(案號：1109502372)，本部同意，隨函檢還仿單核定本一份，請查照。

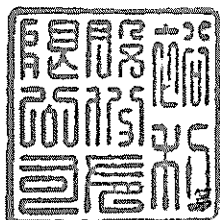
說明：

- 一、復貴公司110年12月17日(110)百登字第283號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人林鈺儒聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 516，電子郵件信箱：yjlin884@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：

部長陳時中



頁



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：02-2787-7421

傳真：

電子郵件：

104



台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月21日

發文字號：衛授食字第1109502373號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份。

主旨：貴公司申請「妥復克膜衣錠40毫克(Giotrif Film-Coated Tablets 20 mg)」(衛署藥輸字第026033號)仿單變更一案(案號：1109502373)，本部同意，隨函檢還仿單核定本一份，請查照。

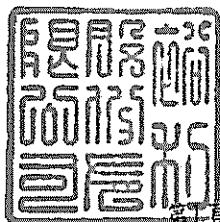
說明：

- 一、復貴公司110年12月17日(110)百登字第284號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人林鈺儒聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 516，電子郵件信箱：yjlin884@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：

部長陳時中



安復克膠囊錠 20、30、40、50 毫克

GIOTRIF Film-Coated Tablets 20 mg

GIOTRIF Film-Coated Tablets 30 mg

GIOTRIF Film-Coated Tablets 40 mg

GIOTRIF Film-Coated Tablets 50 mg

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 026031 號

衛署藥輸字第 026032 號

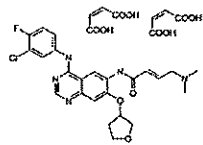
衛署藥輸字第 026033 號

衛署藥輸字第 026034 號

1. 性狀

1.1. 有效成分及含量

GIOTRIF 錠劑含有 afatinib，此為 4-anilinoquinazolinone 類的酪氨酸激酶抑制劑。Afatinib 以 dimaleate 鹽形式存在。其化學名為 2-butenamide, N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]-6-quinazolinyl]-4-(dimethylamino)-, (2E)-, (2Z)-2-buenedioate(1:2)，結構式為：



GIOTRIF 口服錠劑有 4 種劑量(50 mg、40 mg、30 mg 或 20 mg afatinib)，分別相當於 73.90 mg、59.12 mg、44.34 mg 或 29.56 mg afatinib dimaleate。

1.2. 賦形劑

GIOTRIF 的非活性成分如下：

錠劑核心：lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、crospovidone、Silica colloidal anhydrous、magnesium stearate。

膜衣：hypromellose 2910、macrogol 400、titanium dioxide、talc、polyorbate 80、Indigo carmine aluminum lake 11-14%(僅 50 mg、40 mg 與 30 mg 錠劑含有)。

1.3. 劑型

GIOTRIF 口服錠劑有 4 種劑量(50 mg、40 mg、30 mg 或 20 mg afatinib)

1.4. 藥品外觀

50 mg 錠劑：深藍色、橢圓形、兩面凸出的膜衣錠劑，一個壓印有「T50」字樣，另一個壓印有百靈佳欣格倫公司標誌。

40 mg 錠劑：亮藍色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一個壓印有「T40」字樣，另一個壓印有百靈佳欣格倫公司標誌。

30 mg 錠劑：深藍色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一個壓印有「T30」字樣，另一個壓印有百靈佳欣格倫公司標誌。

20 mg 錠劑：白色至淡黃色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一個壓印有「T20」字樣，另一個壓印有百靈佳欣格倫公司標誌。

⁴ 若病人無法耐受 20 mg/天的劑量，即應考慮永久停止 GIOTRIF 治療。

*包括 ≥CTCAE 第 2 級的腎功能惡化(測量血肌酐)，新近發生的蛋白尿，或新近發生與基準值相比有超過 50%腎絲球過濾率降低的情況。

若病人出現急性呼吸困難或症狀惡化，應考慮是否為罕見間質性肺病(Interstitial Lung Disease，簡稱 ILD)，並暫時停用 GIOTRIF，等候診斷確認為間質性肺病(ILD)，即應永久停用 GIOTRIF，並視需要採取適當的處置措施[請參閱「警語及注意事項」]。

對於在治療前之肝功能檢驗值正常的病人，若總膽紅素 > 3 x ULN 且/或轉胺酶 > 5 x ULN，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化(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 GIOTRIF。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/或降低劑量並頻繁監測肝功能。

劑量調整

若在治療的第一個週期(有關治療週期的定義，請參見「臨床試驗」章節)可耐受 40 mg/天的起始劑量(未發生腹瀉、皮膚、口腔炎、與其他 ≥CTCAE 第 1 級的藥物相關事件)，可考慮將劑量調升至最高 50 mg/天，先前曾調降劑量的病人不可再調升劑量。

在任何狀況下，每日最高劑量皆為 50 mg。

3.2. 調製方式

不適用

4. 禁忌

GIOTRIF 適用於已知對 afatinib 或本產品之任何其他成分過敏的病人。

5. 警語及注意事項

5.1. 警語/注意事項

GIOTRIF 治療期間曾有腹瀉(包括嚴重腹瀉)的報告[請參閱「不良反應」]。腹瀉可能導致脫水(有或無伴隨腎功能衰竭)，有極少數病例導致死亡。腹瀉事件通常發生在治療的前兩週。第 3 級腹瀉最常發生於治療的前 6 週內。

腹瀉的積極處理極為重要，包括適當補充水分，並給予止瀉劑。尤其是在開始治療前六週內更顯重要且須在首次腹瀉症狀時使用。必須使用止瀉劑(例如 loperamide)，需要時應將劑量調高至其所核准的最大建議劑量。病人應避免使用止瀉劑，以免在出現腹瀉的第一個兩週時開始治療，並持續治療至腹瀉情形已停止 12 小時。嚴重腹瀉的病人可能需要暫時停止治療或調降 GIOTRIF 的劑量[請參閱「用法用量」]。脫水的病人可能需要給予靜脈注射電解質與液體。

5.1.2. 皮膚相關不良事件

曾有接受 GIOTRIF 治療的病人發生皮疹/瘙癢的報告[請參閱「不良反應」]。一般而言，皮膚皆屬輕度至中度紅斑性與乾燥型皮膚，可能發生在日曬部位，或在日曬後惡化。對於頭部太陽的病人，應避免使用日光燈，及/或皮膚防護乳。皮膚反應的早期介入處理(例如，潤膚霜、抗生素)有助 GIOTRIF 繼續治療。有嚴重或長時間皮膚反應的病人也可能需要暫時停止治療、調降劑量[請參閱「用法用量」]。使用其他醫療介入措施，以及轉診給擅長評估這類皮膚反應的專科醫師。

曾有大型水疱性(Bullous)、水疱性與脫皮性皮膚狀況的報告，包括罕見的 Stevens-Johnson 症候群與中毒性表皮剝落症[請參閱「不良反應」]。若病人出現嚴重的大型水疱性、水疱性與脫皮性皮膚反應，應即暫停或停止 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」]。

2. 適應症

2.1. GIOTRIF 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)患者之第一線治療。

2.2. GIOTRIF 適用於在含鉑類化學治療期間或之後惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌(NSCLC)患者。

3. 用法及用量

3.1. 用法用量

作為第一線治療，即用於先前未曾接受 EGFR-酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)治療的病人時，GIOTRIF 的建議劑量為 40 mg 口服，一天一次。

用於先前曾接受過第一線含鉑類療法之局部晚期非小細胞肺癌病人時，GIOTRIF 的建議劑量為 40 mg 口服，一天一次。

GIOTRIF 不可與食物同時服用。不可在服用 GIOTRIF 之前至少 3 小時內與之後至少 1 小時內進食[請參閱「臨床藥理學」]。錠劑應配以開水整粒吞服。

GIOTRIF 治療應持續至疾病惡化，或直到病人無法再耐受。

其他用法

若無法吞服整粒錠劑，可將 GIOTRIF 錠劑放入約 100 mL 飲用水(非碳酸類)中溶解，不可使用其他液體。將錠劑放入水中，不要攪碎，攪拌直到錠劑崩散成極小的顆粒(約 15 分鐘)後，立即喝下此溶液，再飲約 100 mL 水沖洗杯緣並喝下。此溶液也可用鼻胃管餵食。

忘記服藥

如忘記服用 GIOTRIF，應在一天內想起時立即補服該次劑量，若是放下次服藥時間不足 8 小時，則應跳過該次忘記服用的劑量。

P-糖蛋白(P-glycoprotein，簡稱 P-gp)抑制劑的使用

如須服用 P-gp 抑制劑，應將 GIOTRIF 同時服用或在其之後服用[請參閱「警語及注意事項」]。「藥物交互作用」與「臨床藥理學」。

年齡、人種、性別

無須依據病人年齡、人種或性別調整劑量。[請參閱藥物動力學]

劑量調整

有症狀的藥物不良反應(例如，嚴重持續腹瀉或皮膚相關不良反應)可能由暫時停藥或調降 GIOTRIF 劑量成功地加以控制(參 1)[請參閱「警語及注意事項」與「不良反應」]。

表 1 發生不良反應時之劑量調整相關資訊

CTCAE ^a 藥物相關不良事件	建議的 GIOTRIF 用法	無須調整劑量
第 1 級或第 2 級	無須暫停服藥 ^b	無須調整劑量
第 2 級(持續時間長「或病人無法耐受」或 ≥ 第 3 級)	暫停治療直至恢復至第 0/1 級 ^c	以較低劑量重新開始治療(每次調降 10 mg) ^d

^a NCI 不良事件通用術語標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events)。

^b 若發生腹瀉，應立即服用止瀉藥物(例如 loperamide)，並且持續發生不再具有軟便情形。

^c > 48 小時的腹瀉及/或 > 7 天的皮膚。

5.1.3. 女性病人、體重較低、與既有的腎功能不全狀況

女性、體重較低，以及已有腎功能不全的病人，其 afatinib 暴露量皆較高[請參閱「臨床藥理學」]。這可能導致與 EGFR 有關之不良事件發生的風險增高，例如腹瀉、皮疹/瘙癢以及口腔炎。對於具有這些危險因子的病人，建議應予以密切監測。

5.1.4. 間質性肺病(ILD)

接受 GIOTRIF 治療的 NSCLC 病人曾有間質性肺病(ILD)或類間質性肺病事件(ILD-like events)(例如，肺液瀰、肺炎、急性呼吸窘迫症候群、過敏性肺炎)的報告，包括致死的事件。在所有臨床試驗中，接受 GIOTRIF 治療的病人有 0.7%曾有藥物相關類 ILD 事件(所有級別)的報告(有 0.5%的 NSCLC 病人發生 CTCAE 第 3 級(含)以上的類 ILD 不良反應)。[請參閱「不良反應」]。尚未針對有 ILD 病史的病人進行研究。

對於發生肺病症狀(例如呼吸困難、咳嗽、發燒)急性事件且/或不明原因惡化的病人，應仔細評估是否為 ILD，此時應暫停使用 GIOTRIF，等候這些症狀的評估結果。如果診斷確認為 ILD，即應永久停用 GIOTRIF，並視需要給予適當的治療[請參閱「用法用量」]。

5.1.5. 嚴重肝損傷

在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1%的病人發生肝臟衰竭(包括致死事件)。在這些病人中，干擾素也包含已有肝臟衰竭和/或與潛在急性肝臟衰竭相關的併發症。已有肝臟衰竭病人建議應定期監測肝功能。對於出現肝功能惡化的病人，可能必須暫停 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」]。在服用 GIOTRIF 期間出現嚴重肝功能損傷的病人，應停止治療。對於在治療前之肝功能檢驗值正常的病人，若總膽紅素 > 3 x ULN 且/或轉胺酶 > 5 x ULN，應中斷或停止給予 GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗值超出正常的病人，若肝功能嚴重變化(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 GIOTRIF。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/或降低劑量並頻繁監測肝功能。

5.1.6. 腎衰竭

曾有腎衰竭、急性腎衰竭及腎功能不全的報告，其中一例腎衰竭病例報告伴有 B 型肝炎感染，而其他的則是腹瀉、嘔吐，及/或脫水引起的嚴重脫水有關。在脫水的事件中，特別是伴有腎衰竭危險因子(如已存在腎臟衰竭、可能引起腎臟衰竭的醫療狀況或藥物，或其他治療狀況包括利尿)的病人，應中斷 GIOTRIF 之治療，並視需要給予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與血清電解質[請參閱用法用量(2.2)]。

5.1.7. 胃腸穿孔

在所有接受 GIOTRIF 治療的隨機分配對照臨床試驗中，有 0.2%病人通報發生胃腸穿孔並有致死案例。大多數胃腸穿孔案例伴隨其他已知的風險因子，包括合併使用如皮質類固醇、NSAID 類或抗血管新生劑等藥物治療、胃腸潰瘍既有病史、患有憩室炎、年齡或穿孔部位有快速轉移。對於 GIOTRIF 用藥期間發生胃腸穿孔的病人，應中止治療。

5.1.8. 角膜炎

病人出現急性眼瞼炎或其症狀惡化、流淚、光敏感、視力模糊、眼睛癢、及/或眼睛發紅，應立即停止 GIOTRIF 治療。如果診斷確認為嚴重性角膜炎，即應暫停或永久停止 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」]。如果診斷確認為角膜炎，則應仔細評估繼續治療的益處與風險。對於有角膜炎、潰瘍性角膜炎或嚴重性眼瞼炎的病人，使用 GIOTRIF 時應謹慎[請參閱「不良反應」]。配戴隱形眼鏡也是角膜炎及潰瘍性眼瞼炎的危險因子。

5.1.9. 左心室射血分數

LEAF 藥效學試驗中，左心室射血分數(LVEF)與左心室射血分數(LVEF)均維持正常。根據現有的臨床試驗資料，並無證據顯示 GIOTRIF 對心臟具有不良影響。不過，尚未針對左心室射血分數(left ventricular ejection fraction，簡稱 LVEF)

異常或有嚴重心臟病史的病人進行研究。對於存在心臟危險因子的病人與存在具有可影響 LVEF 之狀況的病人，應考慮進行心臟監測(包括在治療時與在 Giotrif 治療期間之 LVEF 評估)。若病人於治療期間出現相關的心臟病徵/症狀，應考慮進行心臟監測(包括 LVEF 評估)。

對於於分年低於醫療機構所訂定之正常值下限時，應考慮給予心臟專科諮詢，並暫時或永久停止 Giotrif 治療[請參閱「用法用量」]。

5.1.10. P-糖蛋白(P-gp)交互作用

在服用 Giotrif 之前使用強力 P-gp 抑制劑可能導致 afatinib 暴露量增加，因此必須謹慎使用。若必須使用 P-gp 抑制劑，則應在服用 Giotrif 時同時使用，或在其他使用、同時接受強力 P-gp 抑制劑治療可能降低 afatinib 的暴露量[請參閱「用法用量」、「藥物交互作用」與「臨床藥理學」]。

5.1.11. EGFR 檢測

在篩選適合接受第一線 Giotrif 治療的病人時，必須證實其為 EGFR 突變陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」]。在評估 EGFR 突變的病人時，選擇經過充分驗證且穩健的方法，以避免假陰性或假陽性是重要的。

6. 特殊族群注意事項

6.1. 懷孕

Afatinib 的非臨床研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生(見毒理學部分)。

目前尚無對使用 Giotrif 的孕婦進行研究。因此，人類胎兒的潛在風險是未知的。應建議育齡婦女在接受 Giotrif 治療期間避免懷孕。在治療期間及最後一次給藥後至少 2 週內應使用適當的避孕方法。如果在懷孕期間使用 Giotrif 或如果病人在接受 Giotrif 時懷孕，應告知病人對胎兒的潛在危害。

6.2. 哺乳

根據非臨床數據，afatinib 很可能由人類乳汁分泌。不能排除對哺乳兒童的風險。應建議母體在接受 Giotrif 期間不要進行哺乳。在哺乳期間第 11 天，給大乳口腺囊注射性標記的 afatinib 被排泌到乳汁中。在給藥後 1 小時和 6 小時的時間點，乳汁中的平均濃度是血漿中各自濃度的約 80 倍和 150 倍。

6.3. 有生育能力的女性與男性

尚未使用 Giotrif 進行人類生育力研究。

現有的非臨床毒理學數據顯示，較高劑量對生殖器官具影響(參見毒理學部分)。因此，不能排除 Giotrif 治療對人類生育能力的不良影響。

6.4. 小兒

目前尚未確立 Giotrif 對小兒病人的安全性及有效性。Giotrif 用於小孩及青少年族群的安全性及有效性尚未經臨床試驗證實，因此不建議使用。

6.5. 老年人

在參與 Giotrif 臨床試驗的 3865 位病人中，32% 病人的年齡在 65 歲以上(含 65 歲)。在 LUX-Lung 3 與 LUX-Lung1 試驗中，Giotrif 對 65 歲以上(含 65 歲)病人與較年輕病人的有效性，整體而言並無差異。

在老年病人與較年輕病人所觀察到的不良事件，整體而言並無差異。老年病人可能較容易出現較高級別的不良事件，如 EGFR TKI 相關事件，尤其是腹瀉。

6.6. 肝功能不全

Afatinib 於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人的暴露量未顯著增加[請參閱「藥物動力學」]。

對於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人，應調整 Giotrif 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」]。尚未針對重度(Child Pugh C)肝功能不全病人進行 Giotrif 的研究。不建議 Giotrif 用於此類病人[請參閱「警語及注意事項」]。

6.7. 腎功能不全

中度或重度腎功能不全的病人使用本藥品發現 afatinib 的暴露量增加[請參閱「藥物動力學」]。用於輕度、中度或重度(eGFR 15-29 mL/min/1.73m²)腎功能不全的病人，應調整 Giotrif 的初始劑量。中度腎功能不全的病人使用 Giotrif 應予以小心監測，如無法耐受，即應調整 Giotrif 劑量。Giotrif 不建議用於 eGFR < 15 mL/min/1.73m² 或接受透析之病人。在不同腎功能類別之病人，使用 afatinib 發生不良反應之比率相似。中度腎功能不全病人發生腹瀉以及因不良反應而停藥的比率高於輕度腎功能不全或腎功能正常者。

7. 交互作用

已證實(P-gp)交互作用

體外實驗資料顯示，afatinib 為 P-糖蛋白(P-gp)的底物。臨床資料顯示，併用強力 P-gp 抑制劑或誘發劑可能改變 afatinib 的暴露量 [請參閱「臨床藥理學」]。藥物交互作用試驗的結果顯示，Giotrif 可以安全地與 P-gp 抑制劑(例如 ritonavir)併用，惟抑制劑須與 Giotrif 同時使用或在其他使用。若強力 P-gp 抑制劑(包括但不限於 ritonavir、cyclosporine A、ketoconazole、itraconazole、erythromycin、verapamil、quinidine、tacrolimus、nelfinavir、saquinavir 及 amiodarone)在 Giotrif 之前使用，可能會增加 afatinib 的暴露量，應謹慎使用[請參閱「用法用量」、「警語及注意事項」與「臨床藥理學」]。

強力 P-gp 誘發劑(包括但不限於 rifampicin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 或 St. John's Wort)可能會降低 afatinib 的暴露量[請參閱「警語及注意事項」與「臨床藥理學」]。

食物對 Afatinib 的影響

高脂肪餐與 Giotrif 的共同給藥導致 Afatinib 暴露量顯著減少約 50% 的 C_{max} 和 39% 的 AUC_{0-∞}。Giotrif 不可與食物同時服用(參見劑量及給藥和藥物動力學部分)。

8. 副作用/不良反應

8.1. 臨床重要副作用/不良反應

以下不良反應在本藥品說明書的其他章節詳細討論：

- 腹瀉[請參閱「警語及注意事項」]
- 皮膚相關不良事件 [請參閱「警語及注意事項」]
- 間質性肺炎[請參閱「警語及注意事項」]
- 重度肝功能受損 [請參閱「警語及注意事項」]
- 耳聾/聽覺[請參閱「警語及注意事項」]
- 角膜炎[請參閱「警語及注意事項」]

8.2. 臨床試驗結果

因為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，且可能無法反映臨床上的發生率。

Giotrif 的安全性評估係根據臨床試驗資料及上市後經驗。

NSCLC

有對照組的臨床試驗

在 LUX-Lung 3 臨床試驗(1200.32)中，總共有 229 位先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病人接受 Giotrif 治療(初始劑量為 40 mg，一天一次)。總共有 111 位病人接受 pemetrexed/cisplatin。接受 Giotrif 治療的藥物不良反應(adverse drug reactions)整體發生率與 pemetrexed/cisplatin 相近(100% vs 96%)。LUX-Lung 3 試驗中發生率≥10%的藥物不良反應詳見表 2。Giotrif 組病人的腹瀉及皮膚/癌症發生率皆高於接受 pemetrexed/cisplatin 治療者。

接受 Giotrif 治療的病人有 29% 出現嚴重不良反應，其中最常見包括腹瀉(6.6%)、嘔吐(4.8%)以及呼吸困難、疲勞和性血鉀症(各 1.7%)。在 LUX-Lung 3 試驗中接受 Giotrif 治療的病病人所出現的致命性不良反應包括肺毒性/間質性肺炎(ILD-like)不良反應(1.3%)、出血症(0.43%)與肺炎(0.43%)。

接受 Giotrif 治療的病人有 57% 因不良事件而調降劑量。整體而言，調降劑量可降低常見不良事件的發生率(例如，第一次劑量調降後，不論原因之腹瀉的發生率從 96% 降至 52%)。

接受一天一次 Giotrif 40 mg 治療的病人因藥物不良反應而中止治療者較 pemetrexed/cisplatin 組少(8% vs 12%)。在接受 Giotrif 40 mg 治療的病人中，分別有 1.3% 與 0.0% 病人因腹瀉及皮膚/癌症之藥物不良反應而中止治療。

表 2 LUX-Lung 3 試驗中發生率≥10%的不良事件

不良事件	Giotrif n=229			Pemetrexed/Cisplatin n=111		
	所有的組別(%)	第 3 級(%)	第 4 級(%)	所有的組別(%)	第 3 級(%)	第 4 級(%)
腹瀉/腸胃不適	96	15	0	23	2	0
嘔吐	71	8	<1	15	1	0
噁心	25	1	0	68	4	0
咳嗽	23	4	0	47	3	0
便秘	13	0	0	35	0	0
肺炎	12	0	0	1	0	0
皮膚及皮下組織異常						
皮膚 ¹	71	14	0	11	0	0
頑癬型皮膚炎 ²	35	3	0	0	0	0
瘙癢 ³	21	0	0	1	0	0
皮膚乾燥 ⁴	31	0	0	2	0	0
光敏 ⁵	13	0	0	18	0	0
感染與寄生蟲病						
甲溝炎 ⁶	58	11	0	0	0	0
鼻咽喉炎 ⁷	14	0	0	8	0	0
肺炎 ⁸	13	1	0	5	0	0
上呼吸道感染	11	0	0	4	0	0
代謝營養異常						
食慾降低 ⁹	29	4	0	55	4	0
低血鉀症 ¹⁰	11	2	2	5	3	1
呼吸、肺病與縱膈異常						
流鼻血	17	0	0	2	1	0

咳嗽	15	0	0	19	1	0
流鼻水 ¹¹	11	0	0	6	0	0
檢驗						
體重降低	17	1	0	14	1	0
丙胺酸轉胺酶(ALT)增加	11	0	0	4	0	0
精神疲勞						
失眠	15	0	0	9	0	0
神經系統病症						
頭痛	14	0	0	17	0	0
掌乾	11	0	0	11	0	0
全身性疲勞與疲憊感						
發燒 ¹²	12	0	0	6	0	0
肌肉骨骼及結締組織病症						
骨痛	14	0	0	12	2	0
眼睛異常						
結膜炎 ¹³	11	0	0	3	0	0

¹ 包括口腔炎、口唇性口腔炎、黏膜炎、口腔潰瘍、口腔黏膜病變、黏膜病變、黏膜潰瘍

² 包括所有的皮膚優先用語

³ 包括瘙癢、化膿性瘙癢、瘙癢型皮膚炎、毛髮炎

⁴ 包括瘙癢、全身瘙癢

⁵ 包括皮膚乾燥、皮膚皸裂

⁶ 包括甲溝炎、指甲發炎、甲床發炎

⁷ 包括肺炎、尿道炎

⁸ 包括低血鉀症、血鉀降低

⁹ 包括流鼻水、鼻子發炎

¹⁰ 包括發燒、體溫升高

¹¹ 包括結膜炎、結膜刺激不適、結膜炎

接受 Giotrif 40 mg 治療的病人曾出現肝功能檢驗結果異常(包括丙胺酸轉胺酶[ALT]與天冬氨酸轉胺酶[AST]升高)。這些現象大多為暫時性，不致導致治療中斷。在接受 Giotrif 治療的病人中，分別有 7.9% 與 3.6% 出現第 2 級(>2.5 至 5.0 倍 ULN [正常值上限]) ALT 升高，分別有 3.5% 與 1.8% 出現第 3 級(>5.0 至 20.0 倍 ULN) ALT 升高[請參閱「警語及注意事項」]。

在 LUX-Lung 6 試驗中(1200.34)，總共有 239 位先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病人接受 Giotrif 治療(初始劑量為 40 mg，一天一次)。總共有 113 位病人接受 gemcitabine/cisplatin。接受 Giotrif 治療的藥物不良反應(ADRs)整體發生率與 gemcitabine/cisplatin 相近(98.7% vs 99.1%)。腹瀉(83.7% vs 10.6%)與皮膚/癌症(81.2% vs 8.8%)等 ADR 發生率，在 Giotrif 治療組病人中高於 gemcitabine/cisplatin 治療組病人。因不良事件而調降劑量在 Giotrif 治療組病人為 33.1%，而在 gemcitabine/cisplatin 治療組病人為 26.5%。

相較於 gemcitabine/cisplatin 組，接受 Giotrif 治療的病人 ADR 而中止試驗藥物治療之發生率分別為(39.8% vs 6.3%)。接受 Giotrif 治療的病人中，因腹瀉和皮膚/癌症等 ADR 而中止治療的發生率分別為 2.5% 和 0%。

在以安慰劑對照的支持性 LUX-Lung 1 試驗中(1200.23)，總共有 390 位先前未曾接受 EGFR-TKI 的病人接受隨機分派至 Giotrif 組，接受初始劑量一天一次 50 mg 治療。總共有 195 位病人接受安慰劑。接受 Giotrif 治療的整體藥物不良反應發生率高於安慰劑組(95% vs 38%)。LUX-Lung 1 試驗中發生率 ≥10% 的藥物不良反應詳見表 3。Giotrif 組病人的腹瀉及皮膚/癌症發生率皆高於安慰劑組。接受 Giotrif 治療的病人有 38% 因藥物不良事件而調降劑量。整體而言，調降劑量可降低常見不良事件的

發生率(例如,第一次劑量調降後,不論原因之腹瀉的發生率從 87%降至 49%)。
接受一天一次 Giotrif 50 mg 治療的病人的不良反應而中止治療者較安慰劑組多(8% vs <1%)。在接受 Giotrif 治療的病人中,分別有 3.6%、1.8%病人因腹瀉或皮膚/癢而中止治療。

表 3 LUX-Lung 1 試驗中接受 Giotrif 治療病人發生率≥10%的不良反應

不良反應	Giotrif n=398			安慰劑 n=195		
	所有的級別 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有的級別 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
腸胃異常						
腹瀉	87	17	0	9	0	0
口腔炎 ¹	58	3	0	2	0	0
皮膚及皮下組織異常						
皮疹 ²	74	13	0	15	0	0
瘙癢型皮膚炎 ³	14	1	0	1	0	0
瘙癢 ⁴	19	0	0	6	0	0
皮膚乾燥 ⁵	17	0	0	7	0	0
感染與寄生蟲病						
甲溝炎 ⁶	35	5	0	1	0	0
代謝與營養異常						
食慾降低	31	4	0	11	1	0
低血鉀 ⁷	11	3	1	2	0	0
呼吸、胸膈與縱膈異常						
肺炎 ⁸	19	0	0	1	0	0
鼻塞 ⁹	13	0	0	1	0	0
一般異常與投藥部位狀況						
發燒 ¹⁰	10	0	0	1	0	0

¹包括口腔炎、口腔性口腔炎、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜炎、黏膜腐爛、黏膜潰瘍

²包括所有的皮膚發紅與紅腫

³包括癢疹、化膿性癢疹、癢疹型皮膚炎、毛囊炎

⁴包括瘙癢、全身瘙癢

⁵包括皮膚乾燥、皮膚發癢

⁶包括甲溝炎、指甲感染、甲床感染

⁷包括低血鉀症、血鉀降低

⁸包括肺炎、鼻中膈炎

⁹包括發燒、體溫升高

接受 Giotrif 50 mg 治療的病人曾出現肝功能測試結果異常(包括 ALT 與 AST 升高),這些現象大多為暫時性,不致導致治療中斷。在接受 Giotrif 或安慰劑的病人中,分別有 3.3%與 1.3%出現第 3 級(>2.5 至 5.0 倍 ULN) ALT 升高。接受 Giotrif 治療的病人有 1.3%出現第 3 級(>5.0 至 20.0 倍 ULN) ALT 升高,安慰劑組病人則有 0.5%出現第 3 級(>5.0 至 20.0 倍 ULN) ALT 升高。¹

在 LUX-Lung 1 試驗中,總共有 392 位接受非小細胞肺癌病人,接受初始劑量為一天一次 40 mg 的 Giotrif 治療。395 位病人接受一天一次 150 mg erlotinib 治療。在第一個療程(28 天)之後,有 39 (10%)病人的 Giotrif 劑量增加至 50 mg。接受 Giotrif 或 erlotinib 治療的藥物不良反應(ADR)發生率分別為 93%與 91%。接受 Giotrif 治療的病人有 44%出現嚴重不良反應,其中最常見包括肺炎 (6.6%)、腹瀉(4.6%)以及腹瀉和咳嗽(各 3.1%)。接受 Giotrif 治療的病人所出現的致命性不良反應

包括間質性肺炎(ILD) (0.5%)、肺炎(0.3%)、呼吸衰竭(0.3%)、急性腎衰竭(0.3%)及整體生命健康惡化 (0.3%)。接受 Giotrif 治療的藥物不良反應發生率與接受 erlotinib 治療者(分別為 70%與 33%)。兩組的皮膚/癢發生率則相近(皆為 67%)。接受 Giotrif 治療者有 27%因不良事件而調降劑量。接受 Giotrif 治療者有 11%因藥物不良反應而停止治療,接受 erlotinib 治療者則有 5%。

表 4 總結了 LUX-Lung 8 試驗中的療效與安全結果。

表 4 在 LUX-Lung 8 試驗中, Giotrif 組發生率≥10%且 Erlotinib 組高出≥2%的療效與安全結果¹

療效與安全項目	Giotrif n=392		Erlotinib n=395	
	所有等級 (%)	3-4 級 (%)	所有等級 (%)	3-4 級 (%)
中性粒細胞增多	34	2	31	0
白血球數下降	12	1	8	1
抑胃下降	11	1	8	1

NCI CTCAE v3.0

使用 40 mg 或 50 mg Giotrif 每日一次劑量的所有 NSCLC 試驗

Giotrif 單一療法以每日一次 40 mg 或 50 mg 為起始劑量的安全性,係以各項 NSCLC 試驗具有 EGFR 突變過度表達型病人作為對象以意向分析進行評估。此病人族群的組織學主要型別為腺癌。ADR 類型與級上與 afatinib 的 EGFR 抑制作用數據相關,而試驗 LUX-Lung 3 與 LUX-Lung 1 之間的 ADR 概況互見一致。

接受 Giotrif 40 mg 與 50 mg 治療的病人,分別有 58.8%與 53.1%發生 CTCAE 第 1 級或第 2 級 ADR。接受 Giotrif 40 mg 與 50 mg 治療的病人,分別有 38%與 41%發生 CTCAE 第 3 級或第 4 級 ADR。以兩個不同病人族群的兩性別而言,主要的 ADR 為 CTCAE 第 1 級或第 2 級 ADR,如「用法用量」以及「應付及注意事項」等節所載可以加以控制。在兩性別起始劑量下因 ADR 造成治療中止的比率為 7%與 11.7%。

接受 Giotrif 單一療法之所有具有 EGFR 突變或 EGFR 高突變率(enriched)之 NSCLC 病人所發生之常見藥物不良反應(腹瀉與皮膚/癢)詳見表 5 總結。

表 5 在臨床試驗中接受 Giotrif 單一療法之具有 EGFR 突變或 EGFR 高突變率(enriched)的 NSCLC 病人所發生的腹瀉與皮膚/癢綜合分析

	先前未曾接受 EGFR-TKI 治療者 (初始劑量 40 mg/天) n=197(%)	先前曾接受 EGFR-TKI 治療者 (初始劑量 50 mg/天) n=163(%)
CTCAE 第 3 級皮膚/癢	14.3	11.8
CTCAE 第 3 級腹瀉	9.9	17.6
因皮膚/癢而中止治療 (所有的級別)	1.2	1.9
因腹瀉而中止治療 (所有的級別)	0.6	4.5

在接受 40 mg 初始劑量的病人中,有 1 位病人(0.2%)出現第 4 級皮膚/癢。在接受 50 mg 初始劑量的病人中,有 1 位病人(0.1%)出現第 4 級皮膚/癢,3 位(0.2%)出現第 4 級腹瀉。

療法與副作用病人接受初始劑量為 40 mg 之 Giotrif 單一療法的安全性已在 LUX-Lung 8 試驗中評估。最常見的藥物不良反應與 Giotrif 的 EGFR 抑制作用有關。而且與對神經系統病人進行的 LUX-Lung 3 與 LUX-Lung 1 試驗結果一致。大部分病人的藥物不良反應(65%)為第 1 或第 2 級事件。CTCAE 第 3/4 級藥物不良反應發生率為 9.9%/10.5%。藥物相關 CTCAE 第 3 級皮膚/癢為 5.9%。有

11%病人因藥物不良反應而停止治療,因腹瀉與皮膚/癢藥物不良反應(無論嚴重程度)而停止治療的發生率分別為 3.8%與 2.0%。

其他不良反應

在 LUX-Lung 1 及 LUX-Lung 3 試驗中接受 Giotrif 治療病人發生率<10%的不良反應包括:

- 呼吸、胸膈與縱膈異常:間質性肺炎
- 腎臟及泌尿異常:腎功能不全/腎衰竭
- 皮膚及皮下組織異常:手足症候群(palm-plantar erythrodysesthesia syndrome)
- 代謝與營養異常:脫水
- 檢測:AST 增加
- 肌肉骨骼及結締組織異常:肌肉痠痛
- 腸胃異常:消化不良
- 視網膜異常:乾眼症、角膜炎
- 神經系統異常:味覺障礙

表 6 列出以每天 40 mg 或 50 mg Giotrif 單獨治療的所有非小細胞肺癌臨床試驗及上市後使用試驗中出現的藥物不良反應及其頻率。依照不良反應發生頻率,將其歸類為非常常見(≥1/10);常見(≥1/100 至 <1/10);不常見(≥1/1,000 至 <1/100);罕見(≥1/10,000 至 <1/1,000);在每一種級別中,其嚴重程度依排列順序遞增。

表 6 依發生頻率之不良反應列表

身體系統	非常常見(≥1/10)	常見(≥1/100 至 <1/10)	不常見(≥1/1,000 至 <1/100)	罕見(≥1/10,000 至 <1/1,000)
微生物及寄生蟲感染	甲溝炎 ¹	肺炎 ²		
代謝與營養異常	食慾下降	脫水 血鉀過低		
神經系統異常		味覺障礙		
視網膜異常		結膜炎 乾眼	角膜炎	
呼吸、胸膈與縱膈異常	鼻出血	流鼻水	間質性肺炎	
消化異常	腹瀉 口腔炎 ³ 噁心 嘔吐	消化不良 吞酸	胰臟炎 胃腸道穿孔	
肝臟異常		ALT 升高 AST 升高		
皮膚及皮下組織異常	皮疹 ⁴ 瘙癢型皮膚炎 ⁵ 皮膚瘙癢 ⁶ 皮膚乾燥 ⁷	手足症候群 指甲異常	皮膚發紅發生在肢端 ⁸ 毒性表皮剝脫 ⁹	
肌肉骨骼及結締組織異常		肌肉痠痛		
腎臟及泌尿異常		腎功能受損/腎衰竭		
一般異常與投藥部位不適		發燒		
檢測數據		體重減輕		

- ¹包括甲溝炎、指甲感染、甲床感染
- ²包括口腔炎、口腔性口腔炎、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜炎、黏膜腐爛、黏膜潰瘍
- ³包括皮膚發紅與紅腫
- ⁴包括癢疹、化膿性癢疹、癢疹型皮膚炎
- ⁵包括瘙癢、全身瘙癢
- ⁶包括皮膚乾燥、皮膚發癢
- ⁷包括皮膚乾燥、皮膚發癢
- ⁸來自上市後使用經驗

9. 過量

在第一期臨床試驗中對少數病人研究的 Giotrif 最高劑量為以 160 mg 一天一次治療 3 天以及以 160 mg 一天一次治療 2 週。此劑量所導致的不良反應主要為皮膚(皮膚/癢)與腸胃事件(尤其是腹瀉)。發生在兩名各吞下 360 mg Giotrif 的健康青少年(同時吞下多種藥物)的過量實驗中,其所伴隨發生的藥物不良反應包括噁心、嘔吐、無力、頭暈、頭痛、肌肉痠痛與肺病升高(<1.5 倍 ULN)。這兩名皆從這些事件恢復。

目前無 Giotrif 用藥過量時的專用解毒劑。若疑似用藥過量時,應立即停用 Giotrif,並給予支持性護理措施。如果需要,可透過嘔吐或洗胃來去除未吸收的 Afatinib。

10. 藥理特性

藥理治療分類:Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors
ATC code: L01EB03

10.1. 作用機轉

Afatinib 為一強力、具選擇性、不可逆的 ErbB 類受體酪氨酸激酶抑制劑。Afatinib 會與由 ErbB 類受體成員 EGFR (ErbB1)、HER2 (ErbB2)及 ErbB4 所形成的所有同型二聚體(homodimers)及異型二聚體(heterodimers)形成共價鍵結。進而不可逆地阻斷這些二聚體的信號傳遞。

10.2. 藥效藥理特性

增加 EGFR 突變及/或放大、HER2 放大或突變、及/或 ErbB 配體或受體過度表現造成的 ErbB 訊號傳遞異常,為多種癌症人不同癌症類型表現的成因之一。

在 ErbB 通路失調(deregulation)的非腺癌模型中,afatinib 單一療法即可有效阻斷 ErbB 受體的訊號傳遞,進而抑制腫瘤生長,或使腫瘤消退。Afatinib 的抗腫瘤活性在 HER2 過度表現模型中將得到證實。各種 ErbB 訊號傳遞異常(例如 EGFR 過度表現或突變)也是 afatinib 能於在肺癌及類腺癌模型中表現其活性最可能原因。

具有 L858R 或 Del19 EGFR 突變的 NSCLC 細胞對 afatinib 治療特別敏感。

在 NSCLC 中,單藥療法與 afatinib 治療產生後天抗藥性的主要機轉即為突變性的 T790M 突變。且在體外試驗中,其對酪氨酸激酶 T790M 突變的數量,與突變的程度成正比。在接受 afatinib 治療的病人出現疾病惡化時,約有 50%病人出現 T790M 突變。在這些病人中,可以考慮給予以 T790M 為標靶的 EGFR-酪氨酸激酶抑制劑作為下一階段治療的選項。

一般電生理學

在急性口服給藥性實驗中,病人服用一天 50 mg 劑量的 Giotrif 一劑或多劑後均不會導致 QTcF 間隔延長。未發現對心臟安全性的影響。

10.3. 臨床前安全性資料

對小鼠和大鼠進行單劑量口服給藥，顯示 afatinib 的急性毒性潛力較低，在大鼠長達 26 週或迷你豬長達 52 週的亞慢性給藥研究中，發現主要影響在皮膚(大鼠的皮膚變化、上皮萎縮和毛囊萎)、胃腸道(大鼠和迷你豬的腹瀉、胃糜爛、上皮萎縮)和腎臟(大鼠的乳頭狀瘤)，根據研究結果顯示這些變化分別發生在低暴露劑量、臨床範圍內暴露劑量或高於臨床的暴露劑量。此外，在兩個物種中都觀察到許多器官組織學影響，而導致上皮細胞萎縮。

生殖毒性

根據操作指南，GIOTRIF 有可能對胎兒造成傷害。根據觀察到的變化皆為可逆的改變，包括成骨不全/骨折不全(大鼠；16 mg/kg/day)，以及在腎臟毒性劑量下的流產、胎兒體重下降以及主要為內臟及皮膚的變化(兔子；≥ 5 mg/kg/day)。總全身暴露量(AUC)分別稍高於(大鼠的 2.2 倍)或低於(兔子的 0.3 倍)在病人的暴露量。

雄性與雌性大鼠的生育力研究顯示，以口服途徑使用最大耐受劑量(8 mg/kg)對整體生育力及顯著的影響。在雄性與雌性大鼠所能達到的總全身暴露量(AUC_{0-24h})稍高或稍低於在病人所觀察到者(分別為 1.3 倍與 0.51 倍)。

在一項以口服途徑於大鼠中達到最大耐受劑量的研究中，顯示對產前/產後發育沒有顯著影響。其影響僅限於降低後代的出生體型和後續的體重增加，但不會對發育階段、性成熟或行為評估的表現產生實質性影響。在雌性大鼠中可達到的最高總全身暴露量(AUC_{0-24h}) 低於在病人中觀察到的(0.23 倍)。

光毒性

用 afatinib 進行了體外 3T3 光毒性試驗，發現 GIOTRIF 可能具有潛在的光毒性。

致感性

而未進行 afatinib 的致感性研究。

單一檢測菌株(Ames)的致突變性檢測法發現，afatinib 呈現弱陽性反應。不過，在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測、體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測(Comet assay)以及在體內執行 4 週 Mutam™ 小鼠口服突變研究中，皆未發現 afatinib 具有致突變性或基因毒性的可能性。

11. 藥物動力學特性

吸收

口服 afatinib 膜衣錠之後，afatinib 的最高濃度(C_{max})可於用藥後約 2 至 5 小時達到。在 GIOTRIF 20 至 50 mg 劑量範圍時，C_{max} 與 AUC_{0-∞} 平均值增加的幅度稍高於劑量比例關係的幅度。相較於在空腹狀態下服用，與高脂食物一起使用時，afatinib 的全身性暴露量降低 50% (C_{max}) 與 39% (AUC_{0-∞})。根據來自多種腫瘤之臨床試驗的族群藥物動力學資料，在服用 GIOTRIF 之前 3 小時內或之後 1 小時內進食時，AUC_{0-∞} 平均降低 26%。因此，在服用 GIOTRIF 之前至少 3 小時內或之後至少 1 小時內不可進食[請參閱「用法用量」]。相較於口服溶液，服用 GIOTRIF 之後的相對生物利用度平均為 92% [對 AUC_{0-∞} 的幾何平均比值進行校正]。

分布

在體外實驗中，約有 95% 的 afatinib 會與人類血漿蛋白結合。

代謝

在體內，酵素催化的代謝反應僅佔 afatinib 代謝的極小部分，與蛋白質形成共價鍵結的產物才是代謝中主要的 afatinib 代謝物。

第 13 之 25 頁

酸性磷酸酶含量和總蛋白質含量。這些變異因子的顯性效應被認為與臨床無關。抑鬱、飲酒或有肝臟病轉移，對 afatinib 的藥物動力學性質無影響。

小兒病人

根據表面積按成人劑量的 80% 給藥後，2 歲至 18 歲以下小兒病人的藥物動力學特徵與在成人中觀察到的相似。

藥物動力學藥物交互作用

藥物運輸器

P-糖蛋白(P-gp)

P-gp 抑制劑或誘發劑對 afatinib 的影響：

已進行兩項臨床試驗評估 ritonavir (強力 P-gp 抑制劑) 對 afatinib 之藥物動力學的影響。在其中一項 afatinib 相對生物利用度試驗中，研究同時使用 ritonavir (200 mg 一天兩次，治療 3 天) 相較於服用單劑 GIOTRIF (40 mg) 後 6 小時才使用 ritonavir，當與 ritonavir 同時使用時，afatinib 的相對生物利用度為 119% (AUC_{0-∞}) 與 104% (C_{max})。於服用 GIOTRIF 後 6 小時才使用 ritonavir 時，則為 111% (AUC_{0-∞}) 與 105% (C_{max})。在第二項試驗中，在使用單劑 GIOTRIF (20 mg) 前 1 個小時使用 ritonavir (200 mg 一天兩次，治療 3 天) 時，afatinib 暴露量增加 48% (AUC_{0-∞}) 與 39% (C_{max}) [請參閱「用法用量」、「警語及注意事項」與「藥物交互作用」]。

在使用單劑 40 mg GIOTRIF 之前，先以強力 P-gp 誘發劑 rifampicin (600 mg 一天一次，治療 7 天)，會導致血漿中的 afatinib 暴露量降低 34% (AUC_{0-∞}) 與 22% (C_{max}) [請參閱「警語及注意事項」與「藥物交互作用」]。

Afatinib 對 P-gp 受質的影響：

根據體外實驗的資料，以 GIOTRIF 治療對 P-gp 具有中等抑制作用，因此 afatinib 應該不致影響血漿中其他 P-gp 受質的濃度。

乳腺癌抵抗蛋白(Breast Cancer Resistance Protein - 簡稱 BCRP)

體外研究顯示，afatinib 為轉運蛋白 BCRP 的受質與抑制劑。

藥物吸收運送系統

體外研究的資料顯示，應該不會因為 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 與 OCT3 等轉運蛋白受抑制而與 GIOTRIF 發生藥物交互作用。

藥物代謝途徑

細胞色素 P450 (CYP) 酵素

CYP 酵素誘發劑與抑制劑對 afatinib 的影響：

體外研究的資料顯示，併用之藥物應不致因為對 CYP 酵素具有抑制作用或誘發作用而與 afatinib 產生藥物交互作用。人體研究發現，酵素催化的代謝反應僅佔 afatinib 代謝的極小部分，大約 2% 的 afatinib 劑量由 FMO3 所代謝；由 CYP3A4 所催化的 N-去甲基作用因量過少而無法定量檢測到。

Afatinib 對 CYP 酵素的影响：

Afatinib 並非 CYP 酵素的抑制劑或誘發劑，因此 afatinib 應該不致影響其他 CYP 酵素依賴性藥物的代謝。

第 13 之 25 頁

清除

在口服 15 毫克 afatinib 溶液後，從粪便與尿液回收分別為 85.4% 與 4.3% 的劑量。在所回收的劑量中，原始形式的化合物 afatinib 佔 88%。

擬似末端清除半衰期(apparent terminal half-life)為 37 小時。穩定狀態的血漿中 afatinib 濃度可於使用多劑 afatinib 的 8 天內達到，產生 2.77 倍(AUC)與 2.11 倍(C_{max})的累積量。

腎功能不全病人

使用單劑 afatinib 後，從腎臟排除的百分比為 5%。曾進行一項單劑量授予 GIOTRIF 40 mg 的試驗，比較健康受試者與腎功能不全者接受 afatinib 治療之後的暴露量。中度腎功能受損之受試者(依 MDRD 公式計算之腎絲球過濾率推算值 eGFR 介於 30-59 mL/min/1.73 m²)相較於健康受試者，其暴露量增加 101% (C_{max}) 及 122% (AUC_{0-∞})。重度腎功能受損之受試者(依 MDRD 公式計算之 eGFR 介於 15-29 mL/min/1.73 m²)相較於健康受試者，其暴露量增加 122% (C_{max}) 及 150% (AUC_{0-∞})。根據本試驗結果以及多種不同腫瘤類別之臨床試驗中族群藥物動力學資料分析，輕度(eGFR 60-89 mL/min)、中度(eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²)或重度(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²)腎功能不全之病人使用本藥品不須調整初始劑量，然而重度腎功能不全病人用藥應予謹慎監測 [請參閱「在特定族群使用(8.5)」]。GIOTRIF 而未針對 eGFR 在 15 mL/min/1.73 m² 以下或接受透析之病人進行研究。

肝功能不全病人

Afatinib 主要經由膽汁/粪便排除。在使用單劑 GIOTRIF(50 mg)之後，輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病人，其暴露量與健康自願受試者相近。此與多種腫瘤之臨床試驗的族群藥物動力學資料相符。[請參閱「警語及注意事項」與「在特定族群使用」]。對於輕度或中度肝功能不全的病人，無須調整其初始劑量。[請參閱「用法用量」]

尚未針對重度(Child Pugh C)肝功能不全病人進行 afatinib 藥物動力學研究。[請參閱「警語及注意事項」]

目標人群的藥物動力學分析

在 927 名接受 GIOTRIF 單方治療的癌症病人中進行了一項群體藥物動力學分析。對於以下任何共同因子，認為不需要調整起始劑量。

體重

以整體病人族群而言，相較於體重 62 公斤(體重中位數)的病人，42 公斤(第 2.5 百分位數)病人的血漿中藥物暴露量(AUC_{0-∞})增加 26%，95 公斤(第 97.5 百分位數)病人則降低 22%。

性別

女性病人的血漿中藥物暴露量(AUC_{0-∞})對體重進行校正後)較男性病人高 15%。

年齡

本院研究年齡(範圍：28-87 歲)對 afatinib 的藥物動力學有顯著影響。

人種

Afatinib 藥物動力學在亞洲和高加索人之間沒有統計學顯著差異。另外，由這些族群的有限數據(此分析共 927 名病人)，也沒有檢測到美洲印第安人/阿拉斯加人中的(6 名)和或黑人(9 名)的藥物動力學存在明顯差異。

肝功能不全

適因其腎臟功能試驗定輕度和中度肝功能不全病人與 afatinib 暴露量的任何顯著變化無關。

其他病人之外在/內在因素

發現對 afatinib 暴露有顯著影響的其他病人特徵/內在因素包括：ECOG 表現評分、乳酸脫氫酶含量。

第 14 之 25 頁

UDP-葡萄糖基轉移酶(UDP-glucuronosyltransferase 1A1，簡稱 UGT1A1)

體外研究的資料顯示，應該不會因為 UGT1A1 受抑制而發生 GIOTRIF 藥物交互作用。

12. 臨床試驗資料

4 項隨機對照試驗(LUX-Lung 3；1200.32，LUX-Lung 6；1200.34，LUX-Lung 1；1200.23 和 LUX-Lung 7；1200.123)確定了 GIOTRIF 單方治療具有 EGFR 突變的 NSCLC 病人的療效和安全性)和大型單臂 II 期試驗 (LUX-Lung 2；1200.22)，LUX-Lung 3、LUX-Lung 6、LUX-Lung 7 和 LUX-Lung 2 試驗招募了未接受 EGFR TKI 治療的 EGFR 突變陽性病人。LUX-Lung 1 試驗納入临床上富含 EGFR 突變的病人，這些病人曾接受過 EGFR TKI 治療(gefitinib 或 erlotinib)。LUX-Lung 1 中的試驗族群，符合大部分具有 T790M 耐藥突變的病人，在大约 50% 的先前有反應且對 erlotinib 和/或 gefitinib 相關的非小細胞肺癌病人中可檢測到這種突變。

一項開放性對照試驗 LUX-Lung 8 研究了 GIOTRIF 作為胸腺組織非小細胞肺癌病人二线治療的有效性和安全性。

12.1. 先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的 EGFR 突變 NSCLC 病人

LUX-Lung 3 試驗(1200.32)

當作第一線治療使用時，在隨機分組、全球性多國多中心、開放標示的試驗中(LUX-Lung 3)，評估 GIOTRIF 用於具有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 病人(stage IIIB or IV)的療效與安全性。針對先前未曾接受全身性治療的晚期或轉移性癌症病人，以聚合酶鏈鎖反應(PCR)方法(TheraScreen® EGFR29 突變檢測套組，Qiagen Manchester Ltd)篩檢 29 種不同的 EGFR 突變，將病人(N=345)隨機分派(2:1)接受 GIOTRIF 40 mg(口服，一天一次)(n=230)或最多 6 個療程的 pemetrexed/cisplatin(n=115)治療。隨機分組依據 EGFR 突變狀態(L858R；Del19；其他)和人種(亞洲人；非亞洲人)分層。在第一個治療週期之後(21 天)，若病人未發生或僅有少數藥物相關不良事件(例如，無腹瀉、虛勞、口腔炎、皮/或其他大於 CTCAE 第 1 級的藥物相關事件)發生，配合度高，且先前未曾調降劑量，即可將 GIOTRIF 的劑量調升至 50 mg。

主要評估指標為無惡化之存活期(progression free survival，簡稱 PFS)，次要評估指標包括客觀反應率(objective response rate，簡稱 ORR)、疾病控制率(disease control rate，簡稱 DCR)、反應持續時間(duration of response，簡稱 DR)、與整體存活(overall survival，簡稱 OS)。PFS 的主要分析係由獨立的審查委員會(independent review committee，簡稱 IRC)對所有的選取資料進行檢視，此委員會對療法分派保持盲性。PFS 的分析總共納入 221 件經獨立檢視證實的事件以及 238 件由試驗主持人所通報的事件。

主要評估指標(PFS)分析結果顯示，相較於接受化療治療的病人，接受 GIOTRIF 治療的 PFS 獲得具統計顯著性的改善(PFS 中位數 11.1 個月 vs 6.9 個月)，若比較常見(L858R 或 Del 19)EGFR 突變的預先子族群，則 PFS 差異更為明顯(PFS 中位數 13.6 個月 vs 6.9 個月)。針對整體受試族群，第 12 個月時，GIOTRIF 組的存活且病情未惡化的病人百分比(PFS 比率)為 46.5%，化療組則為 22%，而常見突變的子族群為 51.1% vs 21.4%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線詳見圖 1，療效結果則總結於表 7。於主要 PFS 分析完成時，已加一共有 45 位(20%)接受 GIOTRIF 治療的病人與 3 位(3%)接受化療的病人仍於無進展性下存活，此結果可於圖 1 中查看。

第 16 之 25 頁

圖 1 兩治療組獨立檢視的 PFS 之 Kaplan-Meier 曲線(整體族群)

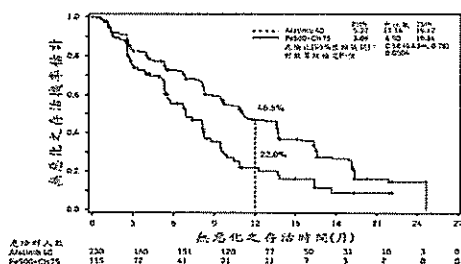


表 7 經獨立檢視之 Giotrif 相較於 Gemcitabine/Cisplatin 的主要 PFS 療效分析結果

	Giotrif (n=230)	Gemcitabine/ Cisplatin (n=115)	危險比(HR/ 勝算比(OR)) (95%信賴區間) p-值 ¹
PFS, 整體受試族群 月數(中位數)	11.1	6.9	HR 0.58 (0.43-0.78)
1年 PFS 率	46.5%	22%	0.0004
18個月 PFS 率	26.4%	8.6%	
PFS, 具 L858R 或 Del 19 突變的病人 ² 月數(中位數)	13.6	6.9	HR 0.47 (0.34-0.65)
1年 PFS 率	51.1%	21.4%	<0.0001
18個月 PFS 率	28.6%	7.4%	
客觀反應率(CR+PR) ³	56.1%	22.6%	OR 4.66 (2.77-7.83)
疾病控制率 (CR+PR+SD) ⁴	90.0%	80.9%	OR 2.14 (1.13-4.04)
反應持續時間 月數(中位數)	11.1	5.5	0.0189
整體存活 (OS) ⁵ 月數(中位數)	28.2	28.2	HR 0.88 (0.66-1.17)

¹PFS: OS 的 p-value 是由分層對數等校檢定而得;客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得

²n=308 (Giotrif: n=204, gemcitabine/cisplatin: n=104)

³CR=完全反應(complete response); PR=部分反應(partial response); SD=病情穩定(stable disease)

⁴2013 年 12 月更新之整體存活(OS)分析

主持人評量的 PFS 分析相較於獨立評量的分析數據,顯示出結果近似(PFS 中位數為 11.1 vs 6.7 個月, HR=0.49, p<0.0001)。不論是獨立評量或主持人評量,在性別、年齡、種族、ECOG 狀態以及突變類型(L858R、Del 19)等次要子族群間對 PFS 的作用呈現一致。根據主持人評量結果, Giotrif 治療組病人相較於化療組病人的 ORR 為 69.1% vs 44.3%以及 DCR 為 90.0% vs 82.6%。常見 EGFR 突變(Del 19、L858R)的預定子族群中, Giotrif 組(N=203)與化療組(N=104)的 OS 中位數為 31.6 個月 vs 28.2 個月 (HR=0.78, 95% CI (0.58, 1.06), p=0.1090)。在預定分析之 EGFR 突變子族群中,第一線 Giotrif 組相較於化療組在 Del 19 病人(n=169)的 OS 中位數為 33.3 個月 vs 21.1 個月(HR=0.54, 95% CI (0.36-0.79), p=0.0015),而在 L858R 病人(n=138)為 27.6 個月 vs 20.3 個月(HR=1.30, 95% CI: 0.80-2.11), p=0.2919)。

Giotrif 的 PFS 效益伴隨疾病相關症狀改善。量測依據為歐洲癌症研究與治療組織(EORTC)生活品質問卷(QLQ-C30 與 QLQ-LC13)。與化療組相較, Giotrif 可顯著延長咳嗽(HR 0.60; p=0.0072)與呼吸困難(HR 0.68; p=0.0145)等預定症狀的惡化發生時間超過 7 個月。截至疾病惡化時間亦為 Giotrif 組較長,但此統計顯著(HR 0.83; p=0.1913)。相較於化療組, Giotrif 治療組有顯著較多人呈現呼吸困難改善(64% vs. 50%; p=0.0103)。疼痛方面可觀察到 Giotrif 組有較佳改善的趨勢(59% vs. 48%; p=0.0513),且個別疼痛項目改善顯著(「發生疼痛」: 56.0% vs. 40.0%; p=0.0095; 「病痛」: 51.0% vs. 37.0%; 「手/足肢體疼痛」: 41.0% vs. 26.0%; p=0.0103)。咳嗽評分亦為 Giotrif 組有較多人數呈現改善(67% vs. 60%; p=0.2444)。

健康相關生活品質(HRQoL)隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 量測, Giotrif 組相較於化療組在生生活品質與整體健康狀態隨時間的平均分數顯著較佳,5 個功能性向度中有 3 項(生理、角色、認知)的平均分數顯著較佳,而情緒和社交功能則無差異。

LUX-Lung 6 試驗(1200.34)

Giotrif 用於 EGFR 突變陽性局部晚期或轉移性肺癌(第 IIIB/IV 期)亞洲病人的療效和安全性,基於一項隨機分配、多中心、開放性試驗(LUX-Lung 6)的初步評估。基於類似 LUX-Lung 3 的設計,將先前未曾接受晚期或轉移性肺癌全身性化學治療的病人透過 PCR 方法(Therascreen® EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd),篩選出有或無 29 種不同的 EGFR 突變。病人(N=364)以隨機分配(2:1)接受 Giotrif 40 mg 每日一次口服(N=242),或最多不超過 6 個週期的 gemcitabine/cisplatin (N=122),隨機分配依照 EGFR 突變狀態(L858R; Del 19; 其他)分層。倘若病人未發生或僅有少數藥物相關不良事件(亦即未出現腹瀉、皮疹、口腔炎和/或其他高於 CTCAE 第 1 級藥物相關事件),則繼續性化療及先前無調劑劑量,則可在第一次治療週期(21 天)後將 Giotrif 劑量調高至 50 mg。在隨機分配病人中,有 65%為女性;年齡中位數為 58 歲且所有病人皆為亞洲人,具有常見(L858R 或 Del 19)EGFR 突變的病人佔試驗族群的 89%。

PFS 主要評估指標(中央獨立評量,221 例事件)顯示出相較於化療組, Giotrif 治療組的 PFS 呈現統計顯著改善(PFS 中位數: 11.0 vs 5.6 個月),比較常見(L858R 或 Del 19)EGFR 突變的預定子族群,顯示出 PFS 中位數差異顯著(11.0 vs 5.6 個月)。整體試驗族群中第 12 個月存活且無惡化(PFS 率)的病人百分比在 Giotrif 治療組為 46.7%,而化療組為 21.1%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線如圖 2 所示,療效結果彙整如表 8。

圖 2 LUX-Lung 6 試驗中不同治療組 PFS 經獨立檢視的 Kaplan-Meier 曲線(總族群的主要分析)

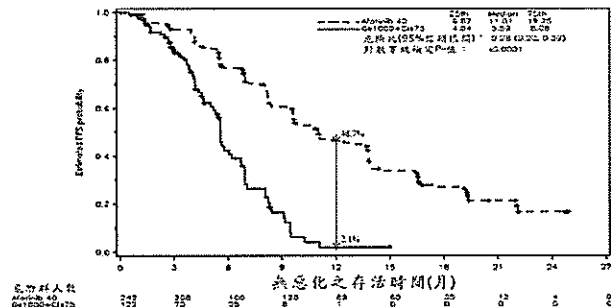


表 8 主要 PFS 分析更新至 2012 年 10 月 29 日比較 Giotrif 與 gemcitabine/cisplatin(LUX-Lung 6 試驗)的療效結果(獨立檢視)

	Giotrif (n=242)	Gemcitabine/ Cisplatin (n=122)	危險比/ 勝算比 (95%CI) p-value ¹
PFS, 整體受試族群 月數(中位數)	11.0	5.6	HR 0.28 (0.20-0.39)
1年 PFS 率	46.7%	2.1%	<0.0001
18個月 PFS 率	26.8%	0.0%	
PFS, 具 L858R 或 Del 19 突變的病人 ² 月數(中位數)	11.0	5.6	HR 0.25 (0.18-0.35)
客觀反應率(CR+PR) ³	66.9%	23.0%	OR 7.28 (4.36-12.18)
疾病控制率 (CR+PR+SD) ⁴	92.6%	76.2%	OR 3.84 (2.04-7.24)
反應持續時間 月數(中位數)	9.7	4.3	<0.0001
整體存活 (OS) 月數(中位數) ⁵	23.1	23.5	HR 0.98 (0.72-1.33)

¹n=324(Giotrif: 216, gemcitabine/cisplatin: n=108)

²CR=完全反應(complete response); PR=部分反應(partial response); SD=病情穩定(stable disease)

³2013 年 12 月 27 日更新之主要整體存活(OS)分析(已有 246 名病人死亡)

⁴PFS: OS 的 p-value 是由分層對數等校檢定而得;客觀反應率及疾病控制率的 p-value 是由邏輯迴歸分析而得

主持人評量的 PFS 分析相較於獨立評量的分析數據,顯示出結果近似(HR=0.26, CI=95% 0.19-0.36; p<0.0001; PFS 中位數: 13.7 vs 5.6 個月)。不論是獨立評量或主持人評量,在性別、年齡、種族、ECOG 狀態以及突變類型(L858R、Del 19)等次要子族群間對 PFS 的作用呈現一致。根據主持人評量結果, Giotrif 治療組病人相較於化療組病人的 ORR 為 74.4% vs 31.1%以及 DCR 為 93.0% vs 75.4%。常見 EGFR 突變(Del 19、L858R)的預定子族群中, Giotrif 組(N=216)與化療組(N=108)的 OS 中位數為 23.6 個月 vs 23.5 個月(HR=0.83, 95% CI (0.62-1.09), p=0.1756)。在預定 EGFR 突變子族群中,第一線 Giotrif 組相較於化療組在 Del 19 病人(n=186)的 OS 中位數為 31.4 個月 vs 18.4 個月(HR=0.64, 95% CI 0.44-0.94), p=0.0229,而在 L858R 病人(n=138)為 19.6 個月 vs 24.3 個月(HR=1.22, 95% CI: 0.81-1.83), p=0.3432)。

Giotrif 的 PFS 效益伴隨疾病相關症狀改善。量測依據為歐洲癌症研究與治療組織(EORTC)生活品質問卷(QLQ-C30 與 QLQ-LC13)。與化療組相較, Giotrif 可顯著延長咳嗽(HR 0.453; 95% CI 0.299, 0.685; p=0.0001)、呼吸困難(HR 0.536; 95% CI 0.395, 0.727; p<0.0001)與疼痛(HR 0.705; 95% CI 0.514, 0.961; p=0.0265)等預定症狀的惡化時間。有顯著較多人接受 Giotrif 治療的病人比化療組在咳嗽(75.9% 的高 vs. 55.4%; p=0.0003)、呼吸困難(70.9% vs. 47.5%; p<0.0001)以及疼痛(64.3% vs. 46.5%; p=0.0029)等部分有所改善。

健康相關生活品質(HRQoL)隨時間的平均分數是以 EORTC QLQ-C30 量測, Giotrif 組相較於化療組在生生活品質與整體健康狀態隨時間的平均分數顯著較佳,5 個功能性向度中有 3 項(生理、角色、認知、社交和情緒功能)顯著較佳。

LUX-Lung 2 (1200.32)

LUX-Lung 2 為一項開放性、單組的第二期試驗,以具有 EGFR 突變未曾接受 EGFR TKI 治療 129 例的局部晚期或轉移性肺癌(第 IIIB 或第 IV 期)病人為對象,探討使用 Giotrif 的療效與安全性。病人納入第一線(N=61)或第二線治療(N=68)(若即先前一項化療治療失敗後)。病人接受 EGFR 突變的中央評選。病人接受每日一次的 Giotrif 40 mg (N=30)或 50 mg (N=99)治療。

主要評估指標為 ORR,次要評估指標包括 PFS、DCR 和 OS。第一線臨床環境接受治療的 61 名病人中,根據獨立評量結果平均的 ORR 為 65.0%以及 DCR 為 86.9%。PFS 中位數根據獨立評量為 12.0 個月,而依主持人評量為 15.6 個月。第一線治療中未達到 OS 中位數。先前曾接受化療的病人組顯示類似的高惡化(N=68; ORR 57.4%; 獨立檢視之 PFS 為 8 個月以及主持人評量為 10.5 個月; DCR 77.9%)。第二線病人當中的 OS 中位數為 23.3 個月(95% CI 18.5-38)。

LUX-Lung 7 試驗 (1200.123)

LUX-Lung 7 試驗是一個隨機分配、全球性、開放性試驗的 IIIb 期臨床試驗,針對具有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性肺癌(第 IIIb 期或第 IV 期)病人,評估 Giotrif 做為第一線治療使用時的療效與安全性。以 Therascreen® EGFR RQV 聚合酶鏈反應檢測系統(PCR Kit) (Qiagen Manchester Ltd)篩選出活化之 EGFR 突變(Del 19 及/或 L858R)的病人。符病人(N=319)隨機分配(1:1)接受 Giotrif 40 mg (口服,一天一次)(N=160)或 gefitinib 250 mg (口服,一天一次)(N=159);隨機分配依照 EGFR 突變狀態(Del 19: L858R)及腦轉移情形(是;否)進行分層。

接受隨機分配的病人中, 62%為女性,年齡中位數為 63 歲, 16%病人具有腦轉移,基線 ECOG 狀態為 0 (31%)或 1 (69%), 57%為亞裔, 43%為非亞裔。具有 EGFR 突變經組織檢定的病人分為外顯子 19 突變(58%)或外顯子 21 L858R 突變 (42%)兩類。

試驗的共同主要評估指標為獨立檢視之無惡化存活時間(PFS),治療失敗時間(TTF)與整體存活(OS),次要評估指標包括客觀反應率(ORR)與疾病控制率(DCR)。與 gefitinib 組相比, afatinib 組的疾病

惡化風險顯著降低(詳見表9)，且客觀反應率(ORR)在 afatinib 組及 gefitinib 組分別為 70%及 56%。整體存活(OS)的主要療效指標會依試驗計畫書定義，在預定的事件數之後執行分析。

表 9：根據 LUX-Lung 7 試驗於 2015 年 8 月的主要分析，Giotrif 相較於 gefitinib 的療效結果

	Giotrif (N=160)	Gefitinib (N=159)	危險比/勝算比 (95%信賴區間) p-值 ¹
PFS 中位數(月)，整體受試族群	11.0	10.9	HR 0.73 (0.57-0.95)
18 個月之 PFS 率	27%	15%	0.0165
24 個月之 PFS 率	18%	8%	
治療失敗時間(TTF)(月)	13.7	11.5	HR 0.73 (0.58-0.92)
18 個月之 TTF 率	35%	27%	0.0073
24 個月之 TTF 率	25%	13%	
OS 中位數(月)，整體受試族群	27.9	25.0	HR 0.87 (0.65-1.15)
			0.33

¹ 2015 年 8 月的整體存活分析(OS)未定。

² 根據分層對數等級檢定(Log-rank test) PFS/TTF/OS 的 p 值。

針對具有 DEL 19 突變及 L858R 突變之病人，afatinib 相較於 gefitinib 組 PFS 危險比分別為 0.76 (95%信賴區間[0.55, 1.06]；p=0.1071，及 0.71(95%信賴區間[0.47, 1.06]；p=0.0856)。

在未接受 EGFR TKI 治療之病人其帶有常見 EGFR 突變基因型的 Giotrif 療效分析 (LUX-Lung 2, -3, -6 試驗)

在三項 Giotrif 臨床試驗中皆曾進行時性腫瘤基因檢測(第三期臨床試驗 LUX-Lung 3 及 LUX-Lung 6，以及第一治療組第二期臨床試驗 LUX-Lung 2)。試驗中共有 75 位不曾接受 EGFR TKI 治療，且帶有常見 EGFR 突變型態之晚期(HIb-IV 期)肺癌病人之資料進入分析。常見 EGFR 突變之定義為除了 Del 19 及 L858R 以外所有的突變。病人接受 Giotrif 40 毫克(三個試驗皆是)或 50 毫克(LUX-Lung 2)每日一次口服藥物治療。

在病人之腫瘤細胞突變基因出現 G719X (N=18)、L861Q (N=16)或 S768I 取代性突變(N=8)者，其客觀反應率(ORR)分別為 72.2%、56.3%，以及 75.0%；持續反應時間中位數分別為 13.2 個月、12.9 個月，以及 26.3 個月。(詳見表 10)

表 10 Giotrif 在腫瘤具有特定常見 EGFR 突變的病人中的療效

	不含 EGFR 突變			含 EGFR 突變	
	G719X N=18	L861Q N=16	S768I N=8	L858R N=237 ^a	Del19 N=28 ^b
客觀反應率(ORR)病人 ^c ，人數(%)	13 (72.2)	9 (56.3)	6 (75.0)	124 (52.3)	195 (67.7)
客觀反應率(ORR)	13.24 (6.77, NE)	12.91 (2.79, 20.63)	26.27 (4.11, 37.29)	12.39 (9.23, 14.29)	12.45 (10.15, 14.85)
時間中位數(月) (95% CI)					
疾病控制(DC)病人 ^d	16 (88.9)	14 (87.5)	8 (100.0)	213 (89.9)	269 (93.4)

第 21 之 23 頁

人數(%)					
PFS 中位數(月) (95% CI)	13.80 (6.77, NE)	8.18 (4.53, 16.59)	15.66 (2.56, 41.26)	9.86 (8.31, 13.67)	13.70 (11.14, 13.90)
OS 中位數(月) (95% CI)	26.94 (16.43, NE)	17.12 (15.34, 21.55)	NE (3.42, NE)	23.10 (19.65, 26.81)	32.95 (29.31, 37.45)

縮寫：DC = 疾病控制(disease control)，NE = 無法估計(Not estimable)，OR = 客觀反應(objective response)

^a 所有來自試驗 1200.22、1200.32 和 1200.34 的 afatinib 治療病人，其腫瘤僅具有常見的 EGFR 突變 L858R

^b 所有來自試驗 1200.22、1200.32 和 1200.34 的 afatinib 治療病人，其腫瘤僅具有常見的 EGFR 突變 Del19

^c 確切客觀反應

^d 確切疾病受到控制

在病人之腫瘤細胞基因帶有外顯子 20 插入者(N=23)，其客觀反應率(ORR)為 8.7%，且持續反應時間中位數為 7.1 個月。在病人之腫瘤細胞基因帶有自發性 T790M 突變者(N=14)，其客觀反應率為 14.3%，且持續反應時間中位數為 8.3 個月。

12.2. 先前曾接受 EGFR-TKI 治療之 NSCLC 病人

LUX-Lung 1 試驗 (1200.23)

在一項全球性、雙盲、以安慰劑對照的第二期三期試驗中(LUX-Lung 1)，針對先前曾接受 1 或 2 線化療且 EGFR-TKI(gefitinib 或 erlotinib)治療後復發或惡化的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人(stage IIIb 或 IV)，評估 Giotrif 的療效與安全性。此項試驗共收錄 585 位病人，隨機分派(2:1)接受 50 mg Giotrif(口服，一天一次)加上最佳支持性照護(best supportive care，簡稱 BSC)(n=390)或安慰劑加上 BSC(n=195)，因為受試病人先前皆須曾接受 EGFR-TKI 治療至少 12 週。受試族群中具有 EGFR 突變的病人比例因而增高。

此項試驗的主要評估指標為整體存活時間(OS)，次要評估指標為惡化之存活時間(PFS)，PFS 係由獨立的檢視委員會(IRC)與試驗主持人進行評量。

在 585 位接受隨機分組的病人中，59%為女性，年齡中位數為 61 歲，92%的基準 ECOG 生活功能狀態為 0 或 1，33%為白人，66%為亞洲人。所有的病人皆須為先前曾接受含鉑療法治療者，其中 60% 先前曾接受 1 線化療、39%曾接受 2 線化療治療轉移性癌症。

曾接受過 EGFR-TKI 治療的病人，其中 55%接受 erlotinib 治療，40% 接受 gefitinib 治療，5%接受這兩種藥物治療。總共有 214 位(36.5%)病人符合後天性 erlotinib/ gefitinib 抗藥性的標準(在先前接受 erlotinib/ gefitinib 治療時，對 erlotinib/ gefitinib 具有完全反應(CR)或部分反應(PR)或病情穩定(SD)至少 6 個月，於 erlotinib/ gefitinib 治療的最後 4 週內疾病惡化，以及在接受 Giotrif 治療之前未曾接受全身性介入治療)。

最終評估結果總結於表 11。在主要評估指標(整體存活時間[OS])上，接受 Giotrif 治療者與接受安慰劑治療者並無任何統計顯著性的差異存在(10.8 個月 vs 12.0 個月)。在次要評估指標(惡化之存活時間[PFS])上，相較於接受安慰劑治療者，接受 Giotrif 治療者在 PFS 中位數上出現具統計顯著性的改善(3.3 個月 vs 1.1 個月)。

表 11 在 LUX-Lung 1 試驗的主要分析中，Giotrif+BSC 相較於安慰劑+BSC 的療效結果

	整體受試族群 (n=585)		
	Giotrif + BSC	安慰劑+BSC	危險比(HR)/ 勝算比 (OR) (95%信賴區間) p-值 ¹
病人人數	390	195	-
OS ²			
月數(中位數) 35%例事件	10.8	12.0	HR 1.08 (0.86-1.35) 0.7428
PFS ³			
月數(中位數)	3.3	1.1	HR 0.38 (0.31-0.48)<0.0001
客觀反應率 (CR+PR) ⁴	7.4%	0.5%	OR 15.61 (2.1-115.5) 0.0071

¹ 在原本的 OS 分析之後 7 個月所報告的更新版 OS 資料(501 例事件)：接受 Giotrif 治療者為 10.9 個月，接受安慰劑者為 11.7 個月。

² 根據獨立檢定。

³ PFS/OS 的 p-value 是由分層對數檢定所得；Objective Response Rate 及 Disease Control Rate 的 p-value 是由邏輯迴歸分析所得

CR=完全反應(complete response)；PR=部分反應(partial response)；SD=病情穩定(stable disease)

12.3. 鱗狀組織非小細胞肺癌病人

LUX-Lung 8 (1200.125)

Giotrif 作為晚期鱗狀組織非小細胞肺癌病人之第二線療法的療效與安全性已在一項隨機分派、開放標示的全球第三期試驗 LUX-Lung 8 中進行研究。在第一線治療時接受至少 4 個療程之含鉑療法治療的病人，隨後以 1:1 比例隨機分派至一天一次 Giotrif 40 mg 或 erlotinib 150 mg 治療，直到疾病惡化、新發或加重的副作用相關不良事件(亦即未出現 CTCAE 第一級以上的腹瀉、皮疹、口腔炎或任何其他相關事件)、病人用藥順從度低、且先前未滿過劑量。對 Giotrif 的劑量可在第一劑量(28 天)之後調高至 50 mg。隨機分組時病人按(東亞裔與非東亞裔)分層，主要評估指標為無惡化存活時間(PFS)，在至少已報告 372 例事件時進行獨立的檢視分析。整體存活時間(OS)為關鍵次要評估指標(在前 632 例死亡病例發生時進行分析)。其他次要評估指標包括 ORR、DCR、腫瘤大小變化與 HRQOL。

在 795 位接受隨機分派的病人中，大部分為男性(83.8%)，白人(72.8%)，目前或先前吸菸者(91.6%)，與基準期腫瘤狀態為 ECOG 1 (66.8%)。與 erlotinib 相較，第二線療法 Giotrif 可顯著改善晚期鱗狀組織非小細胞肺癌病人的無惡化存活時間(PFS)與整體存活時間(OS)。在主要(無惡化存活時間)分析中，Giotrif 組的無惡化存活時間中位數為 2.43 個月，erlotinib 組為 1.94 個月(危險比[HR]=0.82，95%信賴區間[0.676, 0.998]，p=0.0427)。針對所有隨機分組病人進行的最終無惡化存活時間(PFS)分析證實了上述結果(表 12)。整體存活時間(OS)的主要分析顯示，與 erlotinib 相較，接受 Giotrif 治療者的死亡風險顯著降低(危險比=0.81，95%信賴區間 [0.69, 0.95]，p=0.0077)。在整個觀察期間的一些標誌性時間點上(例如隨機分組後第 12 與 18 個月)，接受 Giotrif 治療者皆有顯著較高比例的病人存活。

Giotrif 組有較高的客觀腫瘤反應率與疾病穩定率。Giotrif 組的反應持續時間中位數為 7.29 個月，

第 23 之 25 頁

erlotinib 組為 3.71 個月。

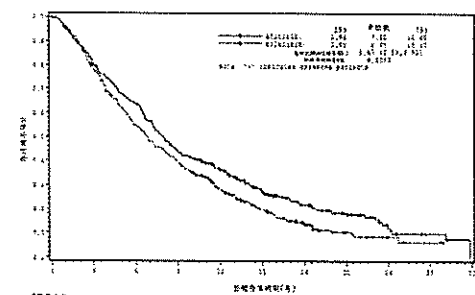
表 12：在 LUX-Lung 8 試驗中，根據整體存活時間(OS) 主要分析(納入所有接受隨機分派之病人)的 Giotrif 相較於 Erlotinib 之療效結果

	Giotrif (N=398)	Erlotinib (n=397)	危險比/勝算比 (95%信賴區間) p-值 ¹
PFS 月 (中位數)	2.63	1.94	HR 0.81 (0.69, 0.96) 0.0103
OS 月 (中位數)	7.92	6.77	HR 0.81 (0.69, 0.95) 0.0077
第 12 個月時之存活率	36.4%	28.2%	
第 18 個月時之存活率	22.0%	14.4%	
客觀反應率(CR+PR) ^a	5.5%	2.8%	OR 2.06 (0.98, 4.32) 0.0551
疾病控制率 (CR+PR+SD) ^a	50.5%	39.5%	OR 1.56 (1.18, 2.06) 0.0020

^a CR=完全反應(complete response)；PR=部分反應(partial response)；SD=病情穩定(stable disease)

¹ 根據分層對數等級檢定(Log-rank test)之 PFS/OS 的 p 值。根據邏輯迴歸分析的客觀反應率與疾病控制率之 p 值。

圖 3：LUX Lung 8 試驗中依治療組分之整體存活時間的 Kaplan-Meier 曲線



以 QLC-C30 與 QLC-LC13 問卷評量的病人報告之結果分析顯示，與 erlotinib 組相比，Giotrif 組有顯著較多病人之整體健康狀態/生活品質獲得改善(35.7%與 28.3%，p=0.0406)，Giotrif 組有較高比例的病人之「重創(43.4%與 35.2%，p=0.0294)與「中傷(51.3%與 44.1%，p=0.0605)獲得改善，在疼痛方

第 24 之 25 頁

面別差異(40.2% 與 39.2%, $p=0.7752$)。GOTRIF 可顯著延緩呼吸困難惡化的時間(HR 0.79, $p=0.0078$)。在咳嗽、哮喘困難與疼痛以及生理、角色、認知與情緒功能各方面，GOTRIF 預吞餅時間之分數平均顯著優於 erlotinib 組。

13. 包裝及儲存

13.1. 包裝

鋁箔盒裝。

13.2. 效期

3 年

13.3. 儲存條件

儲存溫度請勿超過 30°C。請存放於原包裝中以避免受潮與光線照射。

13.4. 儲存注意事項

請存放於兒童不可觸及之處！

15. 其他

修訂日期：2021 年 12 月

核准日期：2022 年 03 月

製造廠

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

總商

台灣百靈佳版糖翰股份有限公司
台北市民生東路三段 2 號 12 樓

