

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04月18日

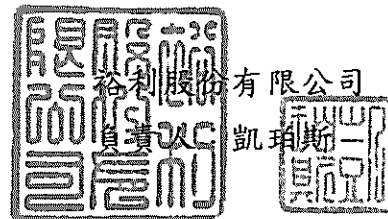
發文字號：112 裕字-第000640號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Ofev Soft Capsules 150mg(抑肺纖軟膠囊150毫克)(衛部藥輸字第026568號)」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「Ofev Soft Capsules 150mg(抑肺纖軟膠囊150毫克)(衛部藥輸字第026568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203927起，適應症、用法用量、警語及注意事項、特殊族群注意事項、副作用/不良反應、藥物動力學特性、臨床試驗資料、儲存與包裝、病人使用須知，等項目有做變更。
- 三、本公司產品「Ofev Soft Capsules 150mg(抑肺纖軟膠囊150毫克)」，於民國111年08月24日通過核准變更仿單。(請參閱附件-衛福部仿單變更核准函一份)
- 四、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：原廠公文及相關資料。



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：蔣汶龍

電 話：(02) 2503 2636

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 4 月 18 日

發文字號：(112) 百總字第 063 號

附 件：衛福部仿單變更核准函一份、仿單變更比對表、完整仿單

請 貴公司函轉抑肺纖®軟膠囊 150 毫克(Ofev® Soft Capsule 150 mg)，相關使用單位為荷。行文內容如下：

主旨： 本公司產品抑肺纖®軟膠囊 150 毫克 (Ofev® Soft Capsule 150 mg)仿單變更相關事宜。

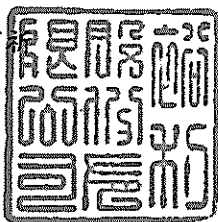
說明：

- 一、 本公司產品「抑肺纖®軟膠囊 150 毫克 (Ofev® Soft Capsule 150 mg)」，自本產品批號第 203927 起，仿單在適應症、用法用量、警語及注意事項、特殊族群注意事項、副作用/不良反應、藥物動力學特性、臨床試驗資料、儲存與包裝、病人使用須知，等項目有做變更。
- 二、 本公司產品「抑肺纖®軟膠囊 150 毫克 (Ofev® Soft Capsule 150 mg)」，於民國 111 年 08 月 24 日通過核准變更仿單。(請參閱附件- 衛福部仿單變更核准函一份)
- 三、 仿單變更比對表及完整 Ofev® Soft Capsule 150 mg 仿單如附件

敬祝醫安！

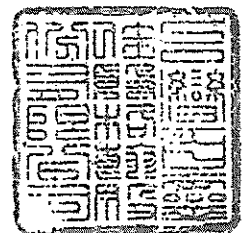
內文至此

敬祝商祺

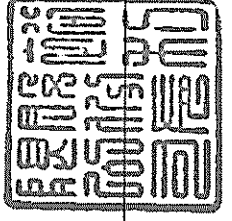


台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

代表人：邱建誌

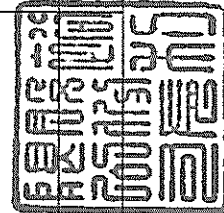


	變更前	變更後
全文	依據衛福部食藥署格式重新排版	
適應症	2.1 特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis) 適用於治療特發性肺纖維化(IPF)。 2.2 與全身性硬化症有關之間質性肺病 適用於減緩與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSc-ILD)病人的肺功能下降速度。 2.3 慢性漸進性纖維化間質性肺病(PF-ILD)	2.1 特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis) 適用於治療特發性肺纖維化(IPF)。 2.2 與全身性硬化症有關之間質性肺病 適用於減緩與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSc-ILD)病人的肺功能下降速度。 2.3 慢性漸進性纖維化間質性肺病(PF-ILD)
用法用量	2.2 建議劑量 OFEV 的建議劑量為 150 毫克，一天兩次，間隔 12 小時。 OFEV 膠囊應於飯後服用[請參見「臨床藥理學」(112.3)]，並應搭配液體整顆吞服。因為味道很苦，請勿咀嚼或咬碎 OFEV 膠囊。 目前尚未知咀嚼或咬碎膠囊對 nintedanib 之藥動性的影響。 如果漏服 OFEV，請忽略該劑，直接於下一次排定的時間服用，用下一劑。請告訴病人不要補服漏掉的劑量。使用劑量請勿超過建議最大日劑量 300 毫克。 輕度肝功能不全病人(Child Pugh 評分等級 A)的 OFEV 建議劑量為每日兩次(約每 12 小時一次)、每次 100 mg，與食物一起服用。	用法相關資訊 OFEV 膠囊應於飯後服用[請參見「藥物動力學」(112.3)]，並應搭配液體整顆吞服。因為味道很苦，請勿咀嚼 OFEV 膠囊。 請勿打開或是壓碎 OFEV 膠囊，如有接觸膠囊內藥品，需盡快且徹底的洗手。目前尚未知咀嚼或咬碎膠囊對 nintedanib 之藥動性的影響。 漏服劑量 如果漏服 OFEV，請忽略該劑，直接於下一次排定的時間服用，用下一劑。請告訴病人不要補服漏掉的劑量。使用劑量請勿超過建議最大日劑量 300 毫克。 3.2 調製方式 無相關資訊 3.3 特殊族群用法用量 肝功能不全病人之用藥建議 輕度肝功能不全 輕度肝功能不全病人(Child Pugh 評分等級 A)的 OFEV 建議劑量為每日兩次(約每 12 小時一次)、每次 100 mg，與食物一起服用。[請參見「特殊族群注意事項」(6)] 中度或重度肝功能不全 不建議使用 OFEV[請參見「警語/注意事項」(5.1)及「特殊族群注意事項」(6)] 肝功能指數升高



	(5.2)與「不良反應」(6.1)]。	肝功能指數如果上升，可能有必要調整劑量或暫時停藥。在開始使用 OFEV 治療之前、前三個月治療期間，及之後定期或臨床有需要時，需定期執行肝功能檢測(天門冬胺酸轉氨酶(AST)、丙胺酸轉氨酶(ALT)和膽紅素)。對於出現可能顯示肝損傷症狀的病人，包括疲勞、厭食、右上腹不適、尿液暗沉或黃疸等，應立即執行肝功能檢查。對於 AST 或 ALT 高於正常值上限(ULN)3 倍以上且出現肝損傷之徵象或症狀的病人和 AST 或 ALT 升高超過正常值上限的 5 倍的病人，應停止使用 OFEV。若天門冬胺酸轉氨酶(AST)或丙胺酸轉氨酶(ALT)濃度大於 3 倍至小於 5 倍正常值上限(ULN)，且無肝臟傷害之徵象，應暫時中斷治療或將 OFEV 劑量降為一天兩次 100 毫克。當肝臟酵素恢復至基期數值時，可使用調降的劑量(一天兩次 100 毫克，之後可增加至完整的劑量[一天兩次 150 毫克])恢復 OFEV 的治療[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「副作用/不良反應」(8)]。
警語及注意事項	胚胎 - 胎兒毒性 根據動物研究及其作用機制的結果顯示，懷孕女性使用時，OFEV 可對胎兒造成傷害。在器官形成期，餵食大鼠和免隻小於約 5 倍成人最大建議人類劑量(MRHD)的 nintedanib 會造成大鼠與免隻胚胎死亡及結構異常。應向懷孕病人告知在懷孕期間使用 OFEV 時，可能對胎兒造成的危害。應建議具有生育能力的女性避免在接受 OFEV 治療期間懷孕，並於剛接受治療期間及使用最後一劑 OFEV 後至少 3 個月內採用高度有效的避孕措施。 目前還不清楚 nintedanib 是否會降低荷爾蒙避孕藥的有效性，因此使用荷爾蒙避孕藥的女性必須增加使用一種阻隔式避孕方法。此外，也需在接受 OFEV 治療前與治療期間視需要確認是否懷孕[請參見「使用於特定族群時」(8.1,8.3)與臨床藥理學(12.1)]。	根據動物研究及其作用機制的結果顯示，懷孕女性使用時，OFEV 可對胎兒造成傷害。在器官形成期，餵食大鼠和免隻小於約 5 倍成人最大建議人類劑量(MRHD)的 nintedanib 會造成大鼠與免隻胚胎死亡及結構異常。應向懷孕病人告知在懷孕期間使用 OFEV 時，可能對胎兒造成的危害。應建議具有生育能力的女性避免在接受 OFEV 治療期間懷孕，並於開始接受治療時、接受治療期間及使用最後一劑 OFEV 後至少 3 個月內採用高度有效的避孕措施。 Nintedanib 並不會改變含 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的口服避孕藥在 SSC-ILD 病人的暴露量，但口服荷爾蒙避孕藥的藥效可能會因嘔吐、及/或腹瀉或其他可能降低藥物吸收的原因而降低。建議服用口服避孕藥且有相關症狀的女性使用其他強效的阻隔式避孕方法。此外，也需在接受 OFEV 治療前與治療期間視需要確認是否懷孕[請參見「特殊族群注意事項」(6.1,6.3)與藥理特性(10.1)]。
警語及注意事項	腎功能 Nintedanib 的使用曾有腎功能不全/衰竭案例的通報，包括有死亡事件。在病人使用 nintedanib 治療期間，特別是已有表現出腎功能不全/衰竭風險的病人宜小心監測。	腎功能 Nintedanib 的使用曾有腎功能不全/衰竭案例的通報，包括有死亡事件。在病人使用 nintedanib 治療期間，特別是已有表現出腎功能不全/衰竭風險的病人宜小心監測。 腎病蛋白尿 上市後期間曾有腎病蛋白尿案例的通報，其組織學結果(若可取得)與腎小球微血管病伴隨或無伴隨腎血栓的病人的組織學結果一致。

特殊族群注意事項	懷孕措施 懷孕女性使用，OFEV 會對胎兒造成傷害。建議具生育能力的女性於接受 OFEV 治療期間避免受孕。建議具生育能力的女性於開始接受治療時、治療期間與接受最後一劑 OFEV 治療後，至少 3 個月內使用高度有效的避孕措施。Nintedanib 並不會改變含 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的口服避孕藥在 SSC-ILD 病人的暴露量，但口服賀爾蒙避孕藥的藥效可能會因嘔吐、及/或腹瀉或其他可能降低藥物吸收的原因而降低。建議服用口服避孕藥且有相關症狀的女性使用其他強效的阻隔式避孕方法。	中斷 OFEV 治療後蛋白尿的狀況有改善的現象，但在某些案例中殘餘的蛋白尿仍持續存在。如果病人出現蛋白尿症狀或是蛋白尿的狀況有惡化的現象，請考量中斷治療。
副作用/不良反應	8.1 臨床重要副作用/不良反應 下列不良反應更詳細說明於仿單的其他部分。 - 肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷[請參見「警語及注意事項」(5.2)] - 胃腸疾患[請參見「警語及注意事項」(5.3)] - 胚胎胎兒毒性[請參見「警語及注意事項」(5.4)] - 動脈血栓栓塞事件[請參見「警語及注意事項」(5.5)] - 出血風險[請參見「警語及注意事項」(5.6)] - 胃腸穿孔[請參見「警語及注意事項」(5.7)] - 掉髮與頭痛 - 腎病蛋白尿[請參見「警語/注意事項」(5.1)]	8.1 臨床重要副作用/不良反應 下列具有臨床意義之不良反應更詳細說明於仿單的其他部分。 - 肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷[請參見「警語/注意事項」(5.1)] - 胃腸疾患[請參見「警語/注意事項」(5.1)] - 胚胎胎兒毒性[請參見「警語/注意事項」(5.1)] - 動脈血栓栓塞事件[請參見「警語/注意事項」(5.1)] - 出血風險[請參見「警語/注意事項」(5.1)] - 胃腸穿孔[請參見「警語/注意事項」(5.1)] - 掉髮與頭痛 - 腎病蛋白尿[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
表 1	在試驗 1、2、3 中 ≥5% 接受 OFEV 治療之病人通報且比在安慰劑組中常見的不良反应	在試驗 1、2、3 中接受 OFEV 治療之特發性肺纖維化病人發生率 ≥5% 且高於在安慰劑組的不良反應
表 2	在試驗 4 中在 OFEV 組的發生率 ≥5% 且高於較安慰劑組的不良反應	在試驗 4 中接受 OFEV 治療之全身性硬化症有關之間質性肺病病人發生率 ≥5% 且高於較安慰劑組的不良反應
藥物動力學特性	... Nintedanib 影響其他藥物的可能性 同時施用 nintedanib 對於 pirfenidone AUC 和 Cmax 的影響在於一項多劑試驗中接受評估。結果顯示 nintedanib 對 pirfenidone 的暴露量並無影響。	... Nintedanib 影響其他藥物的可能性 同時施用 nintedanib 對於 pirfenidone AUC 和 Cmax 的影響在於一項多劑試驗中接受評估。結果顯示 nintedanib 對 pirfenidone 的暴露量並無影響。 15 名 SSC-ILD 女性病人在服用每天兩次 150mcg nintedanib 的之前及之後同時服用單劑量的 30 mcg ethinylestradiol 及 150 mcg levonorgestrel 複方組合至少 10 天。同時服用 nintedanib 並不會改變 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的暴露量。[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「特殊族群注意事項」(6.3)]
臨床試驗資料	與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSC-ILD) ...	與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSC-ILD) ...



	本試驗所收納之 SSC-ILD 受試者，其診斷依據為 2013 年美國風濕病學會 / 歐洲抗風濕病聯盟的 SSC 分類標準，其發病(第一個非雷諾症狀)少於 7 年，且過去 12 個月內進行的胸部高解析度電腦斷層掃描(HRCT)顯示存在大於或等於 10% 的纖維化。受試者的 FVC 必須大於或等於 40% 預測值，且 DLCO 達預測值的 30 至 89%。本試驗排除有相關氣道阻塞(亦即，支氣管擴張劑使用前後 FEV1 / FVC 小於 0.7)或先前曾接受或計劃接受造血幹細胞移植的受試者。ALT、AST 或膽紅素高於正常上限值 1.5 倍、有已知出血風險或出血傾向、正在接受全劑量抗凝血治療、以及近期有心肌梗塞或中風病史的受試者皆未納入本試驗。本試驗亦排除有顯著的肺動脈高壓、超過 3 個指尖潰瘍、需要住院治療的嚴重手指壞疽、超過 3 個指尖潰瘍、需要住院治療的嚴重手指壞疽、或硬皮症腎病急症史的受試者。若受試者接受其他研究治療、先前曾接受 nintedanib 或 pirfenidone 治療、隨機分組前 8 週內曾使用 azathioprine、或在隨機分組前 6 個月內接受環磷酰胺或環孢靈 A 治療，或先前曾接受 nintedanib 或 pirfenidone 治療，則不得參與試驗。	本試驗所收納之 SSC-ILD 受試者，其診斷依據為 2013 年美國風濕病學會 / 歐洲抗風濕病聯盟的 SSC 分類標準，其發病(第一個非雷諾症狀)少於 7 年，且過去 12 個月內進行的胸部高解析度電腦斷層掃描(HRCT)顯示存在大於或等於 10% 的纖維化。受試者的 FVC 必須大於或等於 40% 預測值，且 DLCO 達預測值的 30 至 89%。本試驗排除有相關氣道阻塞(亦即，支氣管擴張劑使用前後 FEV1 / FVC 小於 0.7)或先前曾接受或計劃接受造血幹細胞移植的受試者。ALT、AST 或膽紅素高於正常上限值 1.5 倍、有已知出血風險或出血傾向、正在接受全劑量抗凝血治療、以及近期有心肌梗塞或中風病史的受試者皆未納入本試驗。本試驗亦排除有顯著的肺動脈高壓、超過 3 個指尖潰瘍、需要住院治療的嚴重手指壞疽、超過 3 個指尖潰瘍、需要住院治療的嚴重手指壞疽、或硬皮症腎病急症史的受試者。若受試者接受其他研究治療、先前曾接受 nintedanib 或 pirfenidone 治療，或先前曾接受 nintedanib 或 pirfenidone 治療，則不得參與試驗。
圖 6	FVC(ml)相對於基期的變化百分比(試驗 4)	從基期到第 52 週的 FVC(ml)百分比變化直方圖，依據治療組別及百分比增或減 5 (試驗 4)
儲存與包裝	NA	13.2 效期 36 個月
病人使用須知	病人諮詢資訊 請病人詳閱 FDA 許可的病人仿單(病人須知)。 肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷 請告知病人定期接受肝功能檢查及若出現與肝臟問題有關的任何症狀(例如：皮膚或眼白變黃、尿液暗沉(呈茶色)、胃的右側疼痛、比平常更容易出血或瘀血、全身無力、食慾不振等)時，應立即通知醫師[請參見「警語及注意事項」(5.2)]。 胃腸疾患 請告知病人接受 OFEV 治療最常發生的胃腸不適，包括腹瀉、噁心與嘔吐。並請告知病人醫療單位在治療此類副作用時，可能會建議病人多補充水分、服用止瀉藥(例如：loperamide)或止吐藥。可能有必要暫時調降劑量或中斷給藥。必須告知病人一出現腹瀉或任何重度或持續不退的腹瀉、噁心或嘔吐初期徵象時，立即聯絡醫療單位[請參見「警語及注意事項」(5.3)與「不良反應」(6.1)]。 胚胎 - 胎兒毒性 請提供懷孕避孕的相關諮詢與規劃給病人。請向具生育能力之女性告知可能對胎兒造成的危害，並要求具生育能力之女性於接受 OFEV 治療期間避免懷孕。請建議具生育能力之女性於治療期間及服用最後一劑 OFEV 後至少 3 個月內，採取	病人使用須知 請病人詳閱 FDA 核准的仿單(病人使用須知)。 肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷 請告知病人定期接受肝功能檢查及若出現與肝臟問題有關的任何症狀(例如：皮膚或眼白變黃、尿液暗沉(呈茶色)、胃的右側疼痛、比平常更容易出血或瘀血、全身無力、食慾不振等)時，應立即通知醫師[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。 胃腸疾患 請告知病人接受 OFEV 治療最常發生的胃腸不適，包括腹瀉、噁心與嘔吐。並請告知病人醫療單位在治療此類副作用時，可能會建議病人多補充水分、服用止瀉藥(例如：loperamide)或止吐藥。可能有必要暫時調降劑量或中斷給藥。必須告知病人一出現腹瀉或任何重度或持續不退的腹瀉、噁心或嘔吐初期徵象時，立即聯絡醫療單位[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「副作用/不良反應」(8)]。 胚胎 - 胎兒毒性 請提供懷孕避孕的相關諮詢與規劃給病人。請向具生育能力之女性告知可能對胎兒造成的危害，並要求具生育能力之女性於接受 OFEV 治療期間避免懷孕。請建議具生育能力之女性於剛開始接受治療時、治療期間及服用最後一劑 OFEV 後至少 3 個月內，

高度有效的避孕措施；請建議使用荷爾蒙避孕藥的女性增加使用一種阻隔式避孕方法。同時告知女性病人，若在接受 OFEV 治療期間懷孕或疑似懷孕，應告知醫生[請參見「警語及注意事項」(5.4)與「使用於特定族群時」(8.3)]。

動脈血栓栓塞事件
請告知病人有急性心肌梗塞與其他動脈血栓栓塞事件的相關徵象與症狀，以及出現此類似情況時，應立即就醫 [請參見「警語及注意事項」(5.5)]。

出血風險
過去曾通報出血事件。請建議病人在發生不尋常出血事件時通知醫師 [請參見「警語及注意事項」(5.6)]。

胃腸穿孔
過去曾通報嚴重胃腸穿孔事件。請建議病人在出現胃腸穿孔的徵象與症狀時通知醫師 [請參見「警語及注意事項」(5.7)]。

哺乳
請建議病人在服用 OFEV 期間不建議餵食母乳 [請參見「使用於特定族群時」(8.2)]。

吸菸者
請鼓勵病人在接受 OFEV 治療前戒菸，並於使用 OFEV 期間避免抽菸 [請參見「臨床藥理學」(12.3)]。

用法
請指示病人搭配液體整顆吞服 OFEV 膠囊，勿咀嚼或咬碎膠囊，因為味道很苦，並告知病人不要補服任何遺漏的劑量 [請參見「用法用量」(2)]。

採取高度有效的避孕措施；建議使用口服賀爾蒙避孕藥並有嘔吐、及/或腹瀉或其他可能會降低藥物吸收的症狀的女性病人告知醫師並與其討論其他高度有效的避孕方式。同時告知女性病人，若在接受 OFEV 治療期間懷孕或疑似懷孕，應告知醫生[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「特殊族群注意事項」(6.1, 6.3)]。

動脈血栓栓塞事件
請告知病人有急性心肌梗塞與其他動脈血栓事件的相關徵象與症狀，以及出現此類似情況時，應立即就醫 [請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

出血風險
過去曾通報出血事件。請建議病人在發生不尋常出血事件時通知醫師 [請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

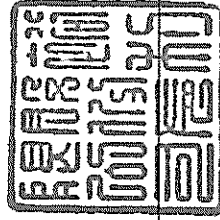
胃腸穿孔
過去曾通報嚴重胃腸穿孔事件。請建議病人在出現胃腸穿孔的徵象與症狀時通知醫師 [請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

腎病尿蛋白
有腎病尿蛋白案例的通報，建議病人有尿蛋白的症狀時(例如水分滯留及尿液起泡)應通知醫師。[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

哺乳
請告知病人在服用 OFEV 期間不建議餵食母乳 [請參見「特殊族群注意事項」(6.2)]。

吸菸者
請鼓勵病人在接受 OFEV 治療前戒菸，並於使用 OFEV 期間避免抽菸 [請參見「藥物動力學」(11)]。

用法
請指示病人與食物一起於飯後服用並搭配液體整顆吞服 OFEV 膠囊，勿咀嚼膠囊，因為味道很苦。指示病人勿打開或是壓碎 OFEV 膠囊，如有接觸膠囊內藥品，需盡快且徹底的洗手。告知病人不要補服任何遺漏的劑量[請參見「用法及用量」(3.1)]。



抑肺纖® 軟膠囊 100 毫克
抑肺纖® 軟膠囊 150 毫克
Ofev® Soft Capsules 100 mg
Ofev® Soft Capsules 150 mg

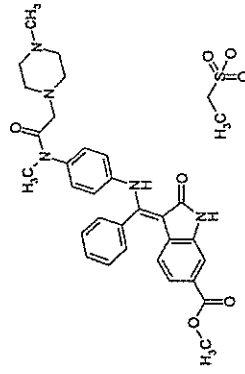
本藥品須由醫師處方使用

完整處方資訊

1 性狀

1.1 有效成分及含量

OFEV 膠囊含有 nintedanib，是一種激酶抑制劑 [請參見「作用機轉」(10.1)]。Nintedanib 會以乙烷磺酸鹽 (esylate) 的型態呈現，化學名為 1*H*-Indole-6-carboxylic acid, 2,3-dihydro-3-[[[4-[methyl[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]amino]phenyl]methylene]-2-oxo-methyl ester, (3*Z*)-, ethanesulfonate (1:1)。結構式為：



Nintedanib esylate 為亮黃色粉末，結構式為 $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_5O_3S$ ，分子量為 649.76 g/mol。

OFEV 膠囊為口服劑型，含有 2 種劑量，分別為 100 毫克與 150 毫克的 NINTEDANIB(各等於 120.40 毫克與 180.60 毫克的 NINTEDANIB ETHANESULFONATE)。

1.2 賦形劑

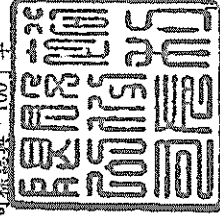
OFEV 的非活性成分如下：填充材料：三酸甘油酯、硬式脂肪、卵磷脂。膠囊殼：明膠、甘油、二氧化鈦、紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、黑色墨汁。

1.3 劑型

膠囊

1.4 藥品外觀

- 150 毫克：棕色、不透明的橢圓形軟膠囊，上面印有黑色百靈佳版格翰公司標誌與「150」字樣。
- 100 毫克：桃紅色、不透明的橢圓形軟膠囊，上面印有黑色百靈佳版格翰公司標誌與「100」字樣。



2 適應症

2.1 特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis)

適用於治療特發性肺纖維化(IPF)。

2.2 與全身性硬化症有關之間質性肺病

適用於減緩與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSc-ILD)病人的肺功能下降速度。

2.3 慢性漸進性纖維化間質性肺病(PF-ILD)

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用
施用 OFEV 前的測試

請於開始施行 OFEV 治療前，先為所有的病人進行肝功能檢測，並為具有生育能力的女性進行妊娠試驗 [請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

建議劑量

OFEV 的建議口服劑量為 150 毫克，一天兩次，間隔 12 小時。

用法相關資訊

OFEV 膠囊應於飯後服用 [請參見「藥物動力學」(11)]，並應搭配液體整顆吞服。因為味道很苦，請勿咀嚼 OFEV 膠囊。

請勿打開或是壓碎 OFEV 膠囊，如有接觸膠囊內藥品，需盡快且徹底的洗手。目前尚未知咀嚼或咬碎膠囊對 nintedanib 之藥動性的影響。

過服劑量

如果漏服 OFEV，請忽略該劑，直接於下一次排定的時間服用下一劑。請告訴病人不要補服漏掉的劑量。使用劑量請勿超過建議最大日劑量 300 毫克。

3.2 調製方式

無相關資訊

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人之用藥建議

輕度肝功能不全

輕度肝功能不全病人(Child Pugh 評分等級 A)的 OFEV 建議劑量為每日兩次(約每 12 小時一次)、每次 100 mg，與食物一起服用。[請參見「特殊族群注意事項」(6)]

中度或重度肝功能不全

不建議使用 OFEV [請參見「警語/注意事項」(5.1)及「特殊族群注意事項」(6)]

因不良反應調整劑量

除治療症狀外，若適用，在處理 OFEV 的不良反應時，可能必須調整劑量或暫時中斷治療，直到不良反應改善至可持續接受 OFEV 治療的情況為止。當恢復 OFEV 治療時，可採用完整劑量(一天兩次 150 毫克)或調整的劑量(一天兩次 100 毫克，之後可增加至完整的劑量)。如果病人無法耐受一天兩次 100 毫克的劑量，應停止接受 OFEV 的治療 [請參見「警語/注意事項」(5.1)及「副作用/不良反應」(8)]。

肝功能指數升高

肝功能指數如上升，可能需必要調整劑量或暫停治療。在開始使用 OFEV 治療之前、前三個月治療期間，及之後定期或臨床有需要時，需定期執行肝功能檢測(天門冬胺轉氨酶(AST)、丙胺轉氨酶(ALT)和膽紅素)。對於出現可能顯示肝損傷症狀的病人，包括疲勞、厭食、右上腹不適、尿液暗沉或黃疸，應立即執行肝功能檢查。對於 AST 或 ALT 高於正常值 3 倍以上且出現肝損傷之徵象或症狀的病人和 AST 或 ALT 升高超過正常值上限的 5 倍的病人，應停止使用 OFEV。若天門冬胺轉氨酶(AST)或丙胺轉氨酶(ALT)濃度大於 3 倍至小於 5 倍正常值上限(ULN)，且無肝臟傷害之徵象，應暫時中斷治療或將 OFEV 劑量降為一天兩次 100 毫克。當肝臟酵素恢復至基期數值時，可使用調降的劑量(一天兩次 100 毫克，之後可增加至完整的劑量[一天兩次 150 毫克])恢復 OFEV 的治療[請參見「警語及注意事項」(5.1)及「副作用/不良反應」(8)]。

輕度肝功能不全病人(Child Pugh 評分等級 A)根據不良反應考量可中斷或結束治療。

4 禁忌

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項肝功能不全

不建議使用 OFEV 治療中度(Child Pugh 評分等級 B)至重度(Child Pugh 評分等級 C)肝功能不全之病人[請參見「特殊族群注意事項」(6.6)及「藥物動力學」(11)]。輕度肝功能不全病人(Child Pugh 評分等級 A)則能以低劑量 OFEV 進行治療[請參見「用法及用量」(3.3)]。

肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷(DILI)

在使用 OFEV 治療時，有觀察到藥物引起的肝損傷(DILI)病例。在上市後期間，已有非嚴重和嚴重的藥物引起的肝損傷病例的通報，包括嚴重肝臟損傷和死亡事件。大部分肝臟事件發生在治療期間的前三個月內。臨床試驗中，服用 OFEV 時曾出現肝臟酵素濃度(ALT、AST、ALKP、GGT)和膽紅素濃度升高的現象。在大多數情況下，肝臟酵素濃度和膽紅素濃度的增加在調整劑量或暫停用藥後是屬於可逆的。在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中，AST 及/或 ALT 濃度增加的病人中，大多數病人(94%)增加後的數值仍小於 5 倍 ULN；膽紅素濃度增加的病人中，大多數病人(95%)增加後的數值仍小於 2 倍 ULN。在 SSc-ILD 的試驗(試驗 4)中，大多數(99%)ALT 與/或 AST 濃度增加的病人，其濃度增加皆小於 5 倍 ULN，1 名病人的膽紅素濃度增加超過 2 倍 ULN，但未伴隨 AST 或 ALT 濃度升高；OFEV 組有 4.9%的病人，安慰劑組有 0.7%的病人，其 ALT 及/或 AST 濃度增加為大於或等於 3 倍 ULN[請參見「特殊族群注意事項」(6.6)及「藥物動力學」(11)]。體重較輕(小於 65 kg)的病人、亞洲人和女性病人肝臟酵素濃度升高的風險較高。Nintedanib 暴露量隨病人年齡而增加，這可能會導致肝臟酵素濃度升高的風險[請參見「藥物動力學」(11)]。

應於接受 OFEV 治療前以及在治療期間的前三個月內，及之後定期或臨床有需要時，需定期執行肝功能檢查(檢查 ALT、AST 與膽紅素濃度)。對於出現可能顯示肝損傷症狀的病人，包括疲勞、厭食、右上腹不適、尿液暗沉或黃疸等，應立即執行肝功能檢查。肝臟酵素濃度如果上升，可能需必要調整劑量或暫停治療。[請參見「用法及用量」(3.1, 3.3)]。

胃腸不適

腹瀉

在臨床試驗中，最常見的胃腸事件為腹瀉。大多數事件皆為輕度至中度，且在治療開始後 3 個月內出現。在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中，OFEV 與安慰劑組分別有 62%與 18%的病人通報腹瀉[請參見「副作用/不良反應」(8)]。在接受 OFEV 治療的病人中，腹瀉導致劑量永久調降的病人比例為 11%，而

接受安慰劑治療的病人則為 0 人。腹瀉所致病人停用 OFEV 者 5%，而接受安慰劑治療的病人則為小於 1%。在 SSc-ILD 的試驗(試驗 4)中，OFEV 與安慰劑組分別為 76%與 32%的病人通報腹瀉[請參見「副作用/不良反應」(8)]；OFEV 組有 22%病人因腹瀉而永久性降低劑量，安慰劑組則有 1%；有 7%的病人因腹瀉而停用 OFEV，安慰劑組則有 0.3%。

病人若發生腹瀉不良反應，可能需必要調整劑量或暫時中斷治療。出現初步的徵象時，應適當補充水分與服用止瀉藥(例如：loperamide)等以治療腹瀉，且如果腹瀉持續不退，可考慮中斷本藥物的治療[請參見「用法及用量」(3.1)]。恢復 OFEV 治療時，可採用完整的劑量(一天兩次 150 毫克)或調降的劑量(一天兩次 100 毫克，之後可增加至完整的劑量)。若症狀經治療後，嚴重腹瀉仍持續不退時，應停用 OFEV 治療。

腹瀉可能導致脫水伴隨或未伴隨電解質紊亂，可能發展成腎功能不全。

噁心與嘔吐

在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中，OFEV 與安慰劑組分別有 24%與 7%的病人通報噁心、12%與 3%的病人通報嘔吐等事件。在 SSc-ILD 的試驗(試驗 4)中，OFEV 與安慰劑組分別有 32%與 14%的病人通報噁心、25%與 10%的病人通報嘔吐等事件。[請參見「副作用/不良反應」(8)]。大部分病人為輕度至中度。在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中，有 2%的病人因為噁心而停用 OFEV，有 1%的病人因為嘔吐而停用 OFEV。在 SSc-ILD 的試驗(試驗 4)中，有 2%的病人因為噁心而停用 OFEV，有 1%的病人因為嘔吐而停用 OFEV。

提供相關支持性照護(包括止吐療法)後，噁心或嘔吐仍持續者，可能需調降本藥物的劑量或停用本藥物[請參見「用法及用量」(3.1)]。當恢復 OFEV 治療時，可採用完整的劑量(一天兩次 150 毫克)或調降的劑量(一天兩次 100 毫克，之後可增加至完整的劑量)，若嚴重噁心或嘔吐持續不退，則應停止 OFEV 治療。

嘔吐可能導致脫水伴隨或未伴隨電解質紊亂，可能發展成腎功能不全。

胚胎-胎兒毒性

根據動物研究及其作用機制的結果顯示，懷孕女性使用時，OFEV 可對胎兒造成傷害。在器官形成期，懷孕大鼠和兔隻小於約 5 倍成人最大建議人類劑量(MRHD)的 nintedanib 會造成大鼠與兔隻胎兒死亡及結構異常。應向懷孕病人告知在懷孕期間使用 OFEV 時，可能對胎兒造成的危害。應建議具有生育能力的女性避免在接受 OFEV 治療期間懷孕，並於開始接受治療時，接受治療期間及使用最後一劑 OFEV 後至少 3 個月內採用高度有效的避孕措施。Nintedanib 並不會改變含 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 口服避孕藥在 SSc-ILD 病人的暴露量，但口服避孕藥的暴露量可能會因嘔吐及/或腹瀉或其他可能降低藥物吸收的原因而降低。建議服用口服避孕藥且有相關症狀的女性使用其他強效的阻斷式避孕方法。此外，也需在接受 OFEV 治療前與治療期間視需要確認是否懷孕[請參見「特殊族群注意事項」(6.1, 6.3)]及護理持續性(10.1)。

動脈血栓栓塞事件

過去使用 OFEV 的病人曾通報動脈血栓栓塞事件。在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中，在接受 OFEV 治療的病人中有 2.5%通報動脈血栓栓塞事件，而接受安慰劑治療的病人有 0.8%。心肌梗塞是動脈血栓事件分類下最常見的不良反應，在接受 OFEV 治療的病人中發生率為 1.5%，在接受安慰劑治療的病人中則為 0.4%。在 SSc-ILD 的試驗(試驗 4)中，兩個治療組皆有 0.7%的病人通報動脈血栓栓塞事件。OFEV 組無心肌梗塞病例，安慰劑組的心肌梗塞發生率則為 0.7%。

施用於治療心血管風險較高(包含已知患有冠狀動脈疾病)之病人時，應小心。若出現急性心肌梗塞或症狀的病人，則應考慮中斷治療。

出血風險

根據其作用機轉(抑制 VEGFR)推論, OFEV 可能會增加出血風險。在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中, 接受 OFEV 治療的病人中有 10% 曾通報出血事件, 而接受安慰劑治療的病人則有 7%。在 SSC-ILD 的試驗(試驗 4)中, 接受 OFEV 治療的病人中有 11% 曾通報出血事件, 而接受安慰劑治療的病人則有 8%。在上市後期間, 有觀察到非嚴重和嚴重的出血事件, 其中一些為死亡事件。

針對已知有出血風險的病人, 僅可在預期效益遠超出可能之風險的情況下, 方可使用 OFEV 的治療。

胃腸穿孔

OFEV 的作用機轉, 可能會增加胃腸穿孔的風險, 而在 IPF 的試驗(試驗 1、2 與 3)中, 接受 OFEV 治療的病人有 0.3% 通報胃腸穿孔, 而接受安慰劑治療的病人則無案例。在 SSC-ILD 的試驗(試驗 4)中, OFEV 組無病人通報胃腸穿孔, 而接受安慰劑治療的病人則有 0.3%。在上市後期間, 已有胃腸穿孔事件被通報, 其中一些為死亡事件。

施用於治療最近曾進行腹腔手術、先前有憩室病病史或併用皮質類固醇或 NSAIDs 治療的病人時, 應小心。

針對出現胃腸穿孔的病人, 應停用 OFEV 治療。針對已知有胃腸穿孔風險的病人, 僅可在預期效益遠超出可能之風險的情況下, 方可使用 OFEV。

腎功能

Nintedanib 的使用曾有腎功能不全/衰竭案例的通報, 包括有死亡事件。在病人使用 nintedanib 治療期間, 特別是已有表現出血功能不全/衰竭風險的病人宜小心監測。

腎病蛋白尿

上市後期間曾有腎病蛋白尿案例的通報, 其組織學結果(若可取得)與腎小球微血管病伴隨或無伴隨腎臟控制的病人一致。

中斷 OFEV 治療後蛋白尿的狀況有改善的現象, 但在某些案例中殘餘的蛋白尿仍持續存在。如果病人出現蛋白尿症狀或是蛋白尿的狀況有惡化的現象, 請考量中斷治療。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

根據動物研究與其作用機轉的結果顯示[請參見「藥理特性」(10.1)], 懷孕女性使用 OFEV 可對胎兒造成傷害。目前無懷孕期間接受 OFEV 治療的數據。在動物實驗中, 接受治療之懷孕大鼠與兔隻, 若於器官形成期(大鼠)或(兔隻)約五倍最大成人建議劑量的 Nintedanib 會造成大鼠與兔隻胎兒死亡及結構異常[請參見「數據」]。應告知 OFEV 治療可能會對懷孕婦女的胎兒具潛在風險。目標族群之重大出生缺陷與流產的估計背景風險目前仍未知。在美國總人口中, 重大出生缺陷的估計背景風險發生率為 2%至 4%, 而臨床確認妊娠的流產率則為 15%至 20%。

動物試驗數據

在使用大鼠和兔隻進行的動物生殖毒性試驗中, 於≤5 倍成人最大建議人類劑量(MRHD)的劑量下(根據血漿 AUC 推定; 大鼠和兔隻母體分別使用 2.5 和 15 毫克/公斤/天的口服劑量), nintedanib 曾導致胚胎死亡並產生結構異常。畸形現象包括胸腔、泌尿生殖系統和骨骼系統的異常。血管異常包括缺少或出現多餘的大血管。骨骼異常包括胸椎、腰椎和尾椎(非椎體畸形、缺失或不對稱骨化)、肋骨(分岔或膨脹)和胸骨(融合、裂開或單側骨化)的異常。在部分胎體中, 泌尿生殖系統內有缺少器官的現象。在曾觀察到倍成人 MRHD 的劑量下(根據 AUC 推定; 母體使用 60 毫克/公斤/天的口服劑量), 兔隻中曾觀察到

胎體的性別比出現顯著變化(雌雄比約為 71%:29%)。當雌性大鼠暴露劑量小於 MRHD 時(根據 AUC 推定; 母體使用 10 毫克/公斤/天的口服劑量), nintedanib 曾導致出生後最初 4 天內的幼鼠存活率下降。

6.2 哺乳

風險概要

目前沒有 Nintedanib 存在人類乳汁、對母乳營養嬰兒或乳汁分泌影響的相關資訊, Nintedanib 及/或其代謝物可存在於大鼠的乳汁內[請參見「數據」]。由於 OFEV 治療可能引起乳兒嚴重不良反應, 因此不建議哺乳婦女接受 OFEV 治療。

數據

接受大鼠的乳汁和血漿具有相近的 nintedanib 及其代謝物濃度。

6.3 有生育能力之女性與男性

根據動物研究與其作用機轉的結果顯示, 懷孕婦女服用 OFEV 會造成胎兒危害並可能降低生育能力女性的生育力[請參見「特殊族群注意事項」(6.1)、「藥物動力學」(11)、「藥理特性」(10.1)與「臨床前安全性資料」(10.3)], 因此應提供病人避孕諮詢與計畫。

妊娠試驗

在接受 OFEV 治療前, 與治療期間需要, 確認具有生育能力的女性是否懷孕[請參見「用法及用量」(3.1)、「藥物/注意事項」(5.1)與「特殊族群注意事項」(6.1)]。

避孕措施

懷孕女性使用, OFEV 會對胎兒造成傷害。建議具有生育能力的女性於接受 OFEV 治療期間避免受孕。建議具有生育能力的女性於開始接受治療時, 治療期間與接受最後一劑 OFEV 治療後, 至少 3 個月內使用高度有效的避孕措施。Nintedanib 並不會改變含 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的口服避孕藥在 SSC-ILD 病人的暴露量, 但口服避孕藥的療效可能會因嘔吐及/或腹瀉或其他可能降低藥物吸收的原因而降低。建議服用口服避孕藥且有相關症狀的女性使用其他強效的阻斷式避孕方法。

不孕症

根據動物數據, OFEV 治療可能降低具有生育能力之女性的生育力[請參見「臨床前安全性資料」(10.3)]。

6.4 小兒

尚未建立兒童病人使用本藥物時的安全性與有效性。

6.5 老年人

在參與 IPF 的第 2 期和第 3 期 OFEV 臨床試驗的病人人數中, 有 60.8% 超過 65 歲, 其中 16.3% 超過 75 歲。在 SSC-ILD 的試驗中, 有 21.4% 的受試者年滿 65 歲, 其中 1.9% 年滿 75 歲。在第 3 期試驗中, 未超過 65 歲的受試者與較年輕的受試者之間觀察到整體的療效差異, 亦未在 65 歲以上或 75 歲以上的受試者與較年輕的受試者之間觀察到整體的安全性差異, 不過仍無法排除年齡較大之個人敏感性較高的可能性。

6.6 肝功能不全

Nintedanib 主要是透過膽汁/糞便排出(大於 90%)。一項在肝功能不全病人中進行的藥物動力學(PK)研究顯示肝功能不全病人輕度(Child Pugh 評分等級 A)與中度(Child Pugh 評分等級 B)較正常肝功能受測者的血中 nintedanib 濃度偏高[請參見「藥物動力學」(11)]。輕度肝功能不全病人的 OFEV 建議治療劑量為每日兩次、每次各 100 mg[請參見「用法及用量」(3.1)]。這些病人接受治療期間需監測不良反應, 並

根據不良反應考量中斷或結束治療[請參見「用法及用量」(3.1)]。不建議使用 OFEV 治療中度 (Child Pugh B) 至重度 (Child Pugh C) 肝功能不全的病人[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

6.7 腎功能不全

根據一項單劑試驗，僅有不到 1% 的 nintedanib 總劑量是經由腎臟排出[請參見「藥物動力學」(11)]，因此，不需要調整輕度至中度腎臟功能不全之病人的起始劑量。目前為止，尚未針對重度腎功能不全(小於 30 mL/min CrCl)和末期腎病的病人，執行 nintedanib 的安全性、療效與藥動力學試驗。

在病人使用 nintedanib 治療期間，應進行監測，特別注意有表現出腎功能不全/衰竭風險的病人。

6.8 其他族群

吸菸者

吸菸者的 OFEV 暴露量較低[請參見「藥物動力學」(11)]，且此現象可能改變 OFEV 的療效特性。應鼓勵病人於接受 OFEV 治療前戒菸，並於使用 OFEV 期間避免吸菸。

7 交互作用

P-糖蛋白(P-gp)和 CYP3A4 抑制劑與誘導劑

Nintedanib 是 P-gp 的受質，同時也是 CYP3A4 的受質(但較為次要)[請參見「藥物動力學」(11)]。與口服的 P-gp 及 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 併用時，會增加 60% 的 nintedanib 暴露量。P-gp 藥 CYP3A4 抑制劑(例如：erythronycin)與 OFEV 併用時，可能會增加 nintedanib 的暴露量[請參見「藥物動力學」(11)]，發生此類情況時，應密切監測病人的 OFEV 耐受性。在處理不良反應時，可能需要中斷、調降或停用 OFEV 的治療劑量[請參見「用法及用量」(3.1)]。

在併用口服的 P-gp 及 CYP3A4 誘導劑 rifampicin 時，曾出現減少 50% 的 nintedanib 暴露量。應避免以 P-gp 藥 CYP3A4 誘導劑(例如：carbamazepine、phenytoin 與聖約翰草 St. John's wort)與 OFEV 併用，因為可能會減少 nintedanib 的暴露量[請參見「藥物動力學」(11)]。

抗凝血劑

Nintedanib 是一種 VEGFR 抑制劑，可能增加出血風險。針對正接受完整劑量抗凝血治療的病人，應密切監測是否有出血現象，且必要時應調整抗凝血治療[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

Pirfenidone

在一多劑量試驗中評估使用 nintedanib 和 pirfenidone 治療的藥物動力學效果時，nintedanib 與

pirfenidone 的共同給藥並未改變任何一種藥物的暴露量[請參見「藥物動力學」(11)]。因此，在同時 pirfenidone 和 nintedanib 期間不需要劑量調整。

Bosentan

Nintedanib 與 bosentan 併用不會改變 nintedanib 的藥物動力學特性[請參見「藥物動力學」(11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列具有臨床意義之不良反應更詳細說明於仿單的其他部分。

- 肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 胃腸疾患[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 胚胎胎毒性[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

- 動脈血栓栓塞事件[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

- 出血風險[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

- 胃腸穿孔[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

- 掉髮與頭痛

- 腎病蛋白尿[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗係於各種不同的狀況下進行，因此在某一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物的臨床試驗中所觀察到者直接進行比較，也可能無法反映實際臨床狀況中的發生率。

OFEV 的安全性曾於超過 1000 名特發性肺纖維化(IPF)病人以及超過 280 名 SSC-ILD 病人身上進行評估。已有超過 200 名 IPF 病人曾於臨床試驗中接受 OFEV 治療超過 2 年。

特發性肺纖維化

OFEV 曾於三項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、52 週試驗中進行評估。在第 2 期試驗(試驗 1)與第 3 期試驗(試驗 2 及 3)中，有 723 名 IPF 病人接受一天兩次 150 毫克的 OFEV 治療，而有 508 名病人接受安慰劑的治療。接受 OFEV 治療之病人的使用期中位數為 10 個月，接受安慰劑治療的病人則為 11 個月。受試者的年齡範圍為 42 到 89 歲(年齡中位數為 67 歲)。大多數病人為男性(79%)和白人(60%)。

接受 OFEV 治療的病人最常通報且通報率高於安慰劑組的最嚴重不良反應為支氣管炎(1.2%比 0.8%)和心肌梗塞(1.5%比 0.4%)。接受 OFEV 治療的病人中，最常見且通報率高於安慰劑組的致死不良事件為肺炎(0.7%比 0.6%)、肺部惡性腫瘤(0.3%比 0%)以及心肌梗塞(0.3%比 0.2%)。於包含 MI 在內之重大不良心血管事件(MACE)的預設類別中，接受 OFEV 治療的病人有 0.6%通報致死事件，而接受安慰劑治療的病人則有 1.8%。

接受 OFEV 治療的病人中，有 16%通報因不良反應而導致永遠調降劑量，而接受安慰劑治療的病人則有 1%。在接受 OFEV 治療的病人中，最常導致永遠調降劑量的不良反應為腹瀉(11%)。

接受 OFEV 治療的病人中，有 21%通報因不良反應而導致停用藥物，而接受安慰劑治療的病人則有 15%。在接受 OFEV 治療的病人中，最常通報致停用藥物的不良反應為腹瀉(5%)、噁心(2%)與食慾不振(2%)。

表 1 列出發生率大於或等於 5%，且在 OFEV 治療組比在安慰劑治療組常見的副作用不良反應。

表 1 在試驗 1、2、3 中接受 OFEV 治療之特發性肺纖維化病人發生率 $\geq 5\%$ 且高於在安慰劑組的不良反應

不良反應	OFEV 150 毫克 n=723	安慰劑 n=508
胃腸疾患		
腹瀉	62%	18%
噁心	24%	7%
腹部疼痛 ^a	15%	6%
嘔吐	12%	3%
肝膽疾患		
肝臟酵素濃度升高 ^b	14%	3%
代謝與營養疾患		
食慾不振	11%	5%
神經系統疾患		
頭痛	8%	5%
檢查項目		
體重降低	10%	3%
血管疾患		
高血壓 ^c	5%	4%

^a 包含腹部疼痛、上腹部疼痛、下腹部疼痛、胃腸疼痛與腹部壓痛等。
^b 包含 γ -穀氨轉胺酶增加、丙氨酸轉胺酶增加、天門冬氨酸轉胺酶增加、肝功能異常、轉氨酶增加、血中鹼性磷酸酶增加、丙氨酸轉胺酶異常、天門冬氨酸轉胺酶異常與 γ -穀氨轉胺酶異常。
^c 包含高血壓、血壓升高、高血壓急症與高血壓性心臟病。

此外，在 OFEV 治療組通報率高於安慰劑組的不良反應還包括甲狀腺機能低下(1.1%比 0.6%)。

和 Pirfenidone 合併使用

在一項探索性開放式、隨機(1:1)、使用 nintedanib 和 pirfenidone 治療的 12 週試驗中，以 nintedanib 150 mg 每日兩次加 pirfenidone (前定至 801 毫克，每日三次)和單獨以 nintedanib 150 mg 每日兩次隨機給予 105 名病人進行治療。主要療效指標是從基期到第 12 週病人發生胃腸不良事件的百分比。在使用 pirfenidone 加 nintedanib 治療的 37 名病人(70%)與 27 名病人(53%)服用 nintedanib 治療的病人中，胃腸不良事件發生符合每個成分的安全性。

最常見不良事件是腹瀉、噁心、嘔吐和腹痛(包括上腹痛、腹部不適和腹痛)，用 pirfenidone 加 nintedanib 和單獨用 nintedanib 治療的發生比例分別為 20 例(38%)和 16 例(31%)、22 例(42%)與 6 例(12%)、15 例(28%)與 6 例(12%)、15 例(28%)和 7 例(14%)。與單獨用 nintedanib (n=0)相比，當使用 pirfenidone 加 nintedanib (n=3 (6%))時，更多受試者報告 AST 或 ALT 升高(大於或等於正常上限的 3 倍)[請參見「警誡/注意事項」(5.1)]。

與全身性硬化症有關之間質性肺病

OFEV 曾於一項第三期、隨機分組、雙盲、安慰劑對照的試驗(試驗 4)中進行評估，其中有 576 名 SSc-ILD 病人接受一天兩次 150 毫克的 OFEV(n=288)或安慰劑(n=288)治療至少 52 週。個別受試者最多接受 100 週的治療。OFEV 組受試者的治療持續時間中位數為 15 個月，安慰劑組則為 16 個月。受試者的年齡為 20 至 79 歲(中位數為 55 歲)。受試者以女性居多(75%)，大多為白人(67%)、亞洲人(25%)或黑人(6%)。基期時有 49%的受試者接受穩定劑量的 mycophenolate 治療。

OFEV 組受試者最常通報且多於安慰劑組的嚴重不良事件為間質性肺病(nintedanib 組 2.4%，安慰劑組 1.7%)與肺炎(nintedanib 組 2.8%，安慰劑組 0.3%)。有 5 名接受 OFEV 治療(1.7%)與 4 名接受安慰劑治療(1.4%)的受試者在 52 週內死亡。在任何一個治療組中，導致死亡的不良事件皆無特定模式存在。

OFEV 組與安慰劑組分別有 34%與 4%的受試者發生導致永久性降低劑量的不良反應。在接受 OFEV 治療的受試者中，最常導致永久性降低劑量的不良反應為腹瀉(22%)。

OFEV 組與安慰劑組分別有 16%與 9%的受試者發生導致停藥的不良反應。在接受 OFEV 治療的受試者中，最常導致停藥的不良反應為腹瀉(7%)、噁心(2%)、嘔吐(1%)腹痛(1%)與間質性肺病(1%)。

基期時接受或未接受 mycophenolate 治療的受試者具有相近的安全性狀況。

表 2 列出了 OFEV 組的發生率大於或等於 5%且高於安慰劑組的最常見不良反應。

表 2 在試驗 4 中接受 OFEV 治療之全身性硬化症有關之間質性肺病病人發生率 $\geq 5\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	OFEV 150 毫克 n=288	安慰劑 n=288
腹瀉	76%	32%
噁心	32%	14%
嘔吐	25%	10%
皮膚潰瘍 ^a	18%	17%
腹部疼痛 ^a	18%	11%
肝臟酵素濃度升高 ^b	13%	3%
體重降低	12%	4%
疲倦	11%	7%
食慾不振	9%	4%
頭痛	9%	8%
發燒	6%	5%
背痛	6%	4%
頭暈	6%	4%
高血壓 ^c	5%	2%

^a 包括腹部疼痛、上腹部疼痛、下腹部疼痛與腹部壓痛。

^b 包括 γ -穀氨轉胺酶增加、丙氨酸轉胺酶增加、天門冬氨酸轉胺酶增加、肝臟酵素增加、血中鹼性磷酸酶增加、轉氨酶增加、肝功能異常。

^c 包括高血壓、血壓升高與高血壓急症。

8.3 上市後的經驗

在 OFEV 上市後使用時，發現以下不良反應。因這些反應是由未知人數的群眾自發性通報，因此並不能確實地估計發生頻率或與藥物接關的因果關係。OFEV 在上市使用發生以下不良反應：
 藥物引起的肝損傷[請參見「警誡/注意事項」(5.1)]；非嚴重和嚴重的出血事件，當中一些事件具致命性[請參見「警誡/注意事項」(5.1)]；蛋白質尿[請參見「警誡/注意事項」(5.1)]；肢體炎；血小板低下、皮膚疹、瘙癢。

動脈剝離、動脈瘤(含破裂): 曾有病人(無論是否具高血壓病史)使用全身性授予之血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤(含破裂)和/或動脈剝離的病例報告。於開始使用此類藥品前應審慎考量病人是否具有相關風險因子,如高血壓或動脈瘤病史等。

9 過量

在 IPF 的試驗中,有一位病人不小心每天暴露於 600 毫克的劑量中,持續 21 天,該病人曾在不正確投藥的期間內出現不嚴重的不良事件(鼻咽喉炎),但是隨後已消失,且未出現其他曾通報過的事件。此外,在腫瘤試驗中,有兩位病人通報用藥過量的事件,這兩位病人是暴露於最多一天兩次 600 毫克的劑量中長達 8 天,且通報的不良事件均符合 OFEV 既有的安全性資料,之後兩位病人均已痊癒。當用藥過量時,應中斷治療,並視需要採取一般支持性措施。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Nintedanib 是能夠抑制多種受體酪氨酸激酶(RTK)和非受體酪氨酸激酶(nRTK)的小分子。Nintedanib 可抑制下列 RTK: 血小板衍生之生長因子受體(PDGFR) α 與 β 、纖維母細胞生長因子受體(EGFR)1-3、血管內皮生長因子受體(VEGFR)1-3、群落刺激因子 1 受體(CSF1R)與 Fms 酪氨酸激酶 3(FLT3)。除了 FLT3 之外的上述這些激酶,與間質性肺病(ILD)的致病機轉有關。Nintedanib 會競爭性地吸附於上述激酶的三磷酸腺苷(ATP)結合囊上,阻斷細胞內的訊息傳遞系列步驟,研究顯示其涉及間質性肺病病人之纖維組織重型的發病機轉。此外, nintedanib 亦會抑制下列 nRTK: Lck、Lyn 與 Src 激酶。FLT3 和 nRTK 抑制作用對於 nintedanib 在 ILD 的療效貢獻度不明。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

在一項針對腎細胞癌病人進行之試驗中紀錄的 QT/QTc 測量值顯示,口服單劑 200 毫克的 nintedanib 與多劑一天兩次 200 毫克的 nintedanib 持續 15 天,未延長 QTcF 的間隔。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致畸性、生殖力受損

為期 2 年、於大鼠和小鼠中探討 nintedanib 的口服致癌性試驗,並未發現任何顯示此藥有致癌性的證據。Nintedanib 在大鼠和小鼠中的最高劑量分別為 10 和 30 毫克/公斤/天。根據血漿藥物 AUC 推定,這些劑量 ≤ 4 倍 MRHD。

體外細菌回復突變分析、小鼠淋巴瘤細胞正向突變分析及體內大鼠微核分析,均證明 nintedanib 不具有基因毒性。

大鼠試驗顯示,在約為 3 倍 MRHD 的暴露量下(根據 AUC 推定;使用 100 毫克/公斤/天的口服劑量),nintedanib 可使雌鼠生育力衰退。影響包括胚胎死亡及著床後流產案例數增加,以及妊娠指數下降。在大鼠和小鼠的長期毒性試驗中,曾觀察到卵巢內黃體數目和大小的變化。在約等於 MRHD 之暴露量下(根據 AUC 推定;使用 20 毫克/公斤/天的口服劑量),曾觀察到僅發生胚胎死亡之雌鼠數目增加的現象。在約為 3 倍 MRHD 的暴露量下(根據 AUC 推定;使用 100 毫克/公斤/天的口服劑量),nintedanib 對雌性大鼠的生育力沒有影響。

11 藥物動力學特性

Nintedanib 的藥物動力學(PK)特性在健康自願受試者、IPF 病人、SSc-ILD 病人和癌症病人中均相近。Nintedanib 的藥物動力學特性為線性。Nintedanib 暴露量會隨著劑量增加而上升(劑量範圍為一天一次 50 到 450 毫克,以及一天兩次 150 到 300 毫克)。IPF 病人使用多劑的累積量在 AUC 方面為 1.76 倍。穩定態血漿濃度係於用藥後 1 週內達成。Nintedanib 的谷底期濃度可維持穩定超過一年。Nintedanib 藥物動力學特性的個體間變異性屬於中度至高度(標準藥物動力學參數的變異係數落在 30%到 70%的範圍內),同個體變異性則為低度至中度(變異係數低於 40%)。

吸收

飯後服用 nintedanib 明膠軟膠囊,血漿 nintedanib 濃度於大約 2-4 小時後達到最高。100 mg 劑量在健康自願受試者的絕對生物利用度為 4.7%(90%信賴區間: 3.62-6.08),吸收與生物利用度皆會因轉運蛋白效應(transporter effect)與顯著的首渡代謝作用(first-pass metabolism)而降低。

無論食物種類為何,飯後的 nintedanib 暴露量較空腹服藥時增加約 20%(90%信賴區間: 95.3-152.5%),且吸收延遲(t_{max} 中位數: 空腹時為 2.00 小時,飯後為 3.98 小時)。

分佈

Nintedanib 具有雙相的分佈動力學。靜脈輸注之後,可觀察到比全身總體積還高的高分佈體積(V_{ss} : 1050 L)。

在體外實驗中,人體血漿中 nintedanib 的蛋白質結合量極高,結合態比例佔 97.8%。血清中的白蛋白為主要的結合蛋白。Nintedanib 主要分佈在血漿中,血液對血漿中 nintedanib 的比值為 0.87。

排除

Nintedanib 在 IPF 病人中的有效半衰期為 9.5 小時(gCV : 31.9%)。靜脈輸注後的整體血漿清除率極高(CL : 1390 mL/min, gCV : 28.8%)。口服 48 小時內從尿液排除的原型藥物的佔使用劑量的 0.05%,靜脈注射後則約佔 1.4%;腎臟清除率為 20 mL/min。

代謝

Nintedanib 最主要的代謝反應為經由酯酶(esterase)催化的水解剪切作用產生原始狀態 BIBF 1202。BIBF 1202 隨後再被 UGT 酵素(亦即 UGT 1A1、UGT 1A7、UGT 1A8 與 UGT 1A10)進行醣基化(glucuronidated)而產生醣基化-BIBF 1202 結合物(BIBF 1202 glucuronide)。Nintedanib 的生物轉化僅一小部分經由 CYP 路徑進行,而 CYP 3A4 為主要的參與酵素。在人體的 ADME 研究中,血漿中偵測不到主要經由 CYP 產生的代謝物。在體外實驗中,經由 CYP 進行的代謝作用約佔 5%,酯類的剪切作用則約佔 25%。

排泄

口服 [^{14}C] nintedanib 之後,藥物放射活性的主要清除路徑為經由糞便/膽汁排除(佔使用劑量的 93.4%),且大部分的 OFEV 均以 BIBF 1202 的型態排除。腎臟排除量對整體清除率的貢獻度小(佔使用劑量的 0.65%)。整體放射活性在用藥後 4 天內即可視為已經完全回收(超過 90%)。

特定族群

年齡、體重與性別

族群藥物動力學分析發現,年齡和體重與 nintedanib 暴露量之間有相關性。然而,其對暴露量的影響並不足以進行劑量調整。性別對 nintedanib 暴露量並無影響。

腎功能不全病人

根據針對 933 位 IPF 病人之資料進行的族群藥物動力學分析顯示, nintedanib 的暴露量不會受到程度 ($CrCl$: 60 至 90 mL/min, $n=399$)至中度 ($CrCl$: 30 至 60 mL/min, $n=116$)腎功能不全的影響,但是重度腎功能不全 ($CrCl$ 低於 30 mL/min)的相關資料則有限。

肝功能不全病人

一項第一期 OFEV 專用單劑量藥物動力學研究,將 8 位輕度(Child Pugh 評分等級 A)與中度(Child Pugh 評分等級 B)肝功能不全病人與 17 位正常肝功能受測者進行比較,結果顯示輕度肝功能不全病人之

nintedanib 的平均最高血中濃度與總藥量，是正常肝功能受測者的 2.4 倍(90%信賴區間=1.6-3.6)與 2.2 倍(90%信賴區間=1.4-3.5)；而中度肝功能不全病人之 nintedanib 的平均最高血中濃度與總藥量是正常肝功能受測者的 6.9 倍(90%信賴區間=4.4-11.0)與 7.6 倍(90%信賴區間=5.1-11.3)；然而，該研究未討論重度肝功能不全病人(Child Pugh 評分等級 C)。

觀察者

在族群藥物動力學分析中，目前吸菸者的 nintedanib 暴露量已比戒菸者和從未吸菸者的暴露量低 21%。此效果並不足以進行劑量調整。

藥物交互作用研究

Nintedanib 影響其他藥物的可能性

同時施用 nintedanib 對於 pirfenidone 的 AUC 和 C_{max} 的影響在於一項多劑試驗中接受評估。結果顯示 nintedanib 對 pirfenidone 的影響並無影響。

15 名 SSC-ILD 女性病人在服用每天兩次 150mg nintedanib 之前及之後同時服用單劑量的 30 mcg ethinylestradiol 及 150 mcg levonorgestrel 複方組含至少 10 天。同時服用 nintedanib 並不會改變 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的暴露量。[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「特殊族群注意事項」(6.3)]。

額外試驗顯示 nintedanib 並非 OATP-1B1、OATP-1B3、OATP-2B1、OCT-2 或 MRP-2 之抑制劑。額外試驗亦顯示 nintedanib 對 OCT-1、BCRP 和 P-gp 具有微弱的抑制效果；一般認為這些發現的臨床意義不大。在額外試驗 Nintedanib 及其代謝物 BIBF 1202 和 BIBF 1202 glucuronide 不會抑制或誘導 CYP 酵素。

其他藥物影響 nintedanib 的可能性

Nintedanib 是一種 P-gp 受質，同時也是 CYP3A4 的受質(但較為次要)。在一項研究藥物交互作用的試驗中，與 P-gp 兼 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 併用時，nintedanib 的暴露量增加了 1.61 倍(AUC)與 1.83 倍(C_{max})，而在一項與 P-gp 兼 CYP3A4 誘導劑 rifampicin 併用之藥物交互作用的試驗中，相較於單獨使用 nintedanib，nintedanib 與 rifampicin 併用時的暴露量減少了 50.3%(AUC)與 60.3%(C_{max})。

在多個劑量、藥物相互作用試驗中評估同時使用 pirfenidone 和 nintedanib 的 AUC 和 C_{max} 影響。Pirfenidone 對 nintedanib 的暴露量沒有影響。同時針對 nintedanib 和 pirfenidone 併用治療進行一項獨立試驗，該試驗是在一項探索性開放式、隨機(1:1)、使用 nintedanib 和 pirfenidone 治療的 12 週試驗，以 nintedanib 150 mg 每日兩次加 pirfenidone (滴定至 801 毫克，每日三次)和單獨以 nintedanib 150 mg 每日兩次隨機給予 105 名病人進行治療。當比較單獨以 nintedanib 的病人與接受 nintedanib 和 pirfenidone 的病人時，觀察到相似的 nintedanib 血藥濃度。

在專門的藥物動力學研究中，針對健康志願受試者對 nintedanib 與 bosentan 的合併治療進行評估。受試者在穩定狀態下於使用多劑 125 毫克的 bosentan (一天兩次)之前與之後接受單劑 150 毫克的 nintedanib。Nintedanib 的 C_{max} 與 AUC₀₋₁₂ 的校正後幾何平均比值(90% 信賴區間)分別為 103%(86%至 124%)與 99%(91%至 107%)(n=13)，顯示 nintedanib 與 bosentan 併用並未改變 nintedanib 的藥物動力學特性。

Nintedanib 展現出溶解度隨 pH 值變化的特性：pH 值為酸性(<3)時，會有較高的溶解度。不過在臨床試驗中，與質子幫浦抑制劑或組織胺 H2 受體拮抗劑併用時，並未影響 nintedanib 的暴露量(從觀察谷底期濃度而言)。

額外試驗也證明，nintedanib 不是 OATP-1B1、OATP-1B3、OATP-2B1、OCT-2、MRP-2 或 BCRP 的基質。該額外試驗亦證明，nintedanib 是 OCT-1 的基質，但是這些發現認為臨床相關性極低。

12 臨床試驗資料

特發性肺纖維化

在一項第 2 期試驗(試驗 1)和兩項第 3 期試驗(試驗 2 和 3)中，OFEV 的臨床療效已於 1231 名 IPF 病人進行評估。這些都是隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，比較對象為一天兩次 150 毫克的 OFEV 與安慰劑(為期 52 週)。

試驗 2 和 3 的設計一模一樣，而試驗 1 的設計也很類似。病人依 3:2 的比例(試驗 1 為 1:1)隨機分配至一天兩次 150 毫克的 OFEV 或安慰劑，接受 52 週的治療。試驗 1 還納入其他並未進一步討論的治療組(一天一次 50 毫克、一天兩次 50 毫克，以及一天兩次 100 毫克)。主要療效指標為用力肺活量(FVC)的年衰退率。第 1 次出現急性 IPF 惡化前所經時間在試驗 2 和 3 中是一項關鍵次要評估指標，在試驗 1 則是一項次要評估指標。FVC 預測百分比自基期以來的變化以及存活期，都是全部三項試驗中的額外次要評估指標。

病人診斷出 IPF(AT/RS/ERS/JRS/ALAT 標準)的時間必須小於 5 年，且符合中央實驗室根據放射線與(若適用)組織病理學確切診斷結果的判定。病人必須大於或等於 40 歲，FVC 大於或等於預測值 50%，以及一氧化碳擴散容量(DLCO，血紅素修正後)達預測值 30%至 79%。試驗不收錄明顯氣道受到阻塞(亦即：使用支氣管擴張劑前的 FEV1/FVC 小於 0.7)或經主持人判定可能在試驗期間接受肺臟移植的病人(可納入僅列入肺臟移植等候名單的病人)。試驗中排除了 ALT、AST 或膽紅素大於 1.5 倍 ULN 的病人、已知有出血風險或傾向的病人、以安慰劑量接受抗凝治療的病人，以及近期曾發生心肌梗塞或中風的病人。同時亦不收錄在本試驗前曾接受其他試驗藥物治療(azathioprine、cyclophosphamide 或 cyclosporine A；8 週內，或 n-acetyl cysteine 和 prednisone [大於 15 毫克/天或等量]；2 週內)的病人。試驗中大多數的病人為白人(60%)或亞洲人(30%)，且男性居多(79%)，病人的平均年齡為 67 歲，預測的平均 FVC 百分比為 80%。

FVC 年衰退率

根據隨機偽數迴歸模型(已針對性別、身高和年齡校正)顯示，相較於接受安慰劑治療的病人，接受 OFEV 治療的病人在 FVC 年衰退率(以毫升表示)方面有著統計上顯著的下降現象。對於 FVC 的治療效果在全部三項試驗中一致。個別試驗的結果請參見表 3。

表 3 試驗 1、2、3 中的 FVC(毫升)年衰退率*

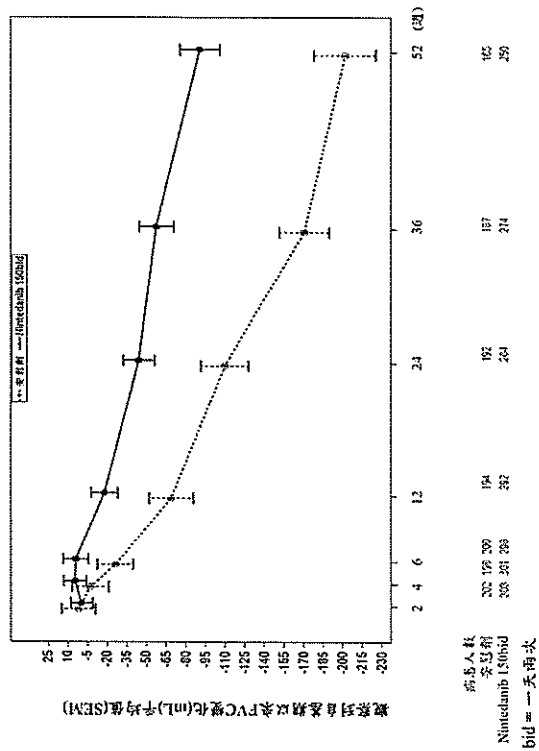
	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	OFEV 150 毫克 一天兩次	安慰劑	OFEV 150 毫克 一天兩次	安慰劑	OFEV 150 毫克 一天兩次	安慰劑
已分析之病人人數	84	83	309	204	329	219
52 週的衰退率 ^a	-60	-191	-115	-240	-114	-207
相較於安慰劑 差異 ^b	131 (27, 235)		125 (78, 173)		94 (45, 143)	
95% CI						

*在試驗 1 中為隨機分配，在試驗 2 和 3 中為治療

根據隨機偽數迴歸模型進行的估計

顯示試驗 2 中，兩治療組自基期以來的差異隨時間的演變。將基期以來觀察到的平均 FVC 變化製表時，曲線之上 52 週前的所有時間點都出現偏離現象。試驗 1 和試驗 3 也可看到類似的圖表。

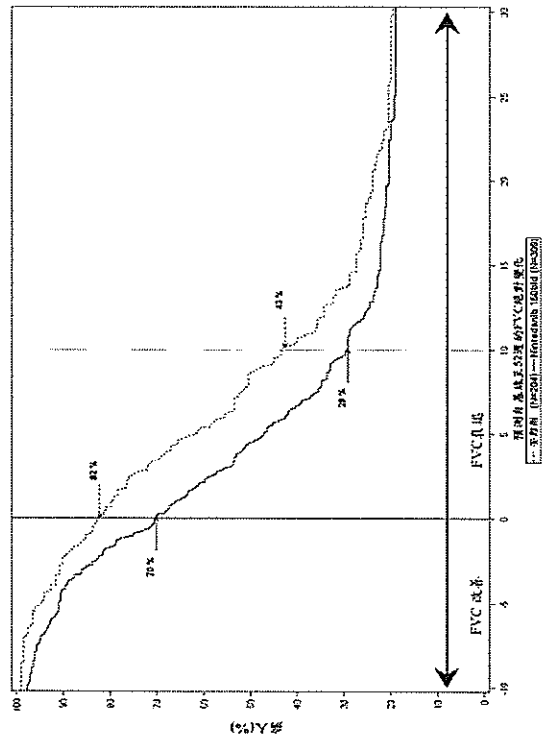
圖 1 試驗 2 中觀察到自基期以來長期出現的平均(SEM)FVC 變化(毫升)



用力肺活量預測百分比自基期以來的變化

圖 2 顯示試驗 2 中，第 52 週時 FVC 預測百分比自基期以來的變化中，所有截斷點(cut-offs)的累計分布狀況。針對所有肺功能的級別衰退現象，發生衰退現象的病人比例是以 OFEV 治療組低於安慰劑治療組。試驗 3 顯示出類似的結果。

圖 2 根據第 52 週時 FVC 預測百分比自基期以來的變化，病人的累計分布狀況(試驗 2)*。垂直線代表衰退 $\geq 0\%$ 或衰退 $\geq 10\%$ 。



*第 52 週時 FVC 預測百分比自基期以來的變化的變化如有效失敗數據(圖 52 週時死亡、失去追蹤或失訪所致)，將以有數據的全體病人中(無論治療為何)第 52 週時自基期以來衰退量的最嚴峻值進行評估。
bid = 一天兩次

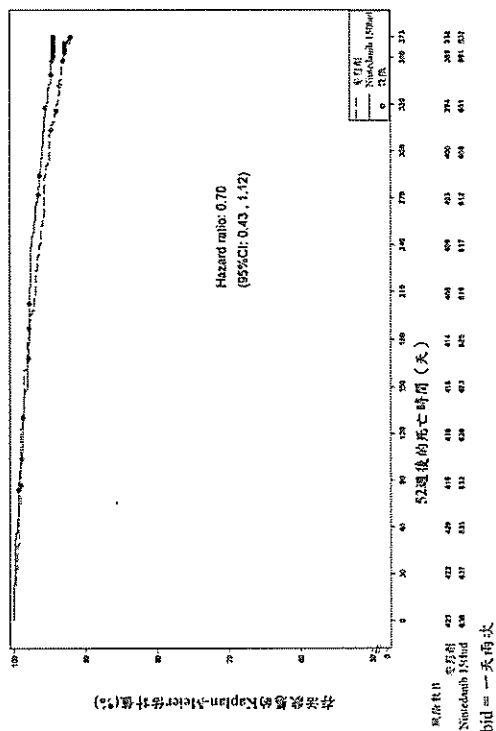
第 1 次出現急性 IPF 惡化前所經時間 (Time to First Acute IPF Exacerbation)

急性 IPF 惡化定義為：30 天內出現無法解釋的呼吸困難或呼吸困難惡化、胸部 X 光出現新的廣泛肺部浸潤，及/或高解折度電腦斷層掃描描出新的肺實質異常(且無氣胸或肋膈積液)，且已排除其他可能成因。急性 IPF 惡化在試驗 2 和 3 中須接受判定。在試驗 1(由試驗主特人通報)和試驗 3(須接受判定)中，52 週內發生第 1 次急性 IPF 惡化的風險以 OFEV 組病人顯著低於安慰劑組病人，分別為(危險比 [HR]：0.16，95% CI：0.04 到 0.71)和(HR：0.20，95% CI：0.07 到 0.56)。在試驗 2(須接受判定)中，兩組之間並無差異(HR：0.55，95% CI：0.20 到 1.54)。

存活期

在試驗 2 和試驗 3 中曾評估 OFEV 組相較於安慰劑組的存活期，作為一項佐證主要療效指標(FVC)的探索性分析。試驗中評估了試驗期間及可行追蹤期間的所有原因死亡率，不論死因為何及病人是否繼續接受治療。結果所有原因死亡率方面並未顯示統計上顯著的差異(參見圖 3)。

圖 3 存活狀態-試驗終點回診時，所有原因死亡率的 Kaplan-Meier 估計值：試驗 2 和 3



與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSc-ILD)

Nintedanib 用於治療 SSc-ILD 病人的臨床療效，曾於一項隨機分組、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗(試驗 4)進行研究。此試驗共有 580 名受試者以 1:1 比例隨機分組接受一天兩次 150 毫克的 OFEV 或匹配的安慰劑治療至少 52 週，其中共有 576 名受試者接受治療。隨機分組時依據抗核糖核糖核酸(ANA)狀態進行分層。個別受試者接受盲性治療的療程最長達 100 週。主要療效指標為肺活量(FVC)在 52 週期間的年衰退率。第 52 週時改良版 Rodnan 皮膚分數(mRSS)相較於基期的絕對變化為關鍵的次要療效指標之一。整個試驗期間的死亡率則為次要療效指標之一。

本試驗所收納之 SSc-ILD 受試者，其診斷依據為 2013 年美國風濕病學會/歐洲抗風濕病聯盟的 SSC 分類標準，其發病(第一個非雷諾症狀)少於 7 年，且過去 12 個月內進行的胸部高分辨率電腦斷層掃描(HRCT)顯示存在大於或等於 10% 的纖維化。受試者的 FVC 必須大於或等於 40% 預測值，且 DLCO 達預測值的 30 至 89%。本試驗排除有相關氣道阻塞(亦即，支氣管擴張劑使用前後 FEV1/FVC 小於 0.7)或先前曾接受或計劃接受造血幹細胞移植的受試者。ALT、AST 或膽紅素高於正常上限值 1.5 倍、有已知出血風險或出血傾向、正在接受全劑量抗凝血治療、以及近期有心肌梗塞或中風病史的受試者皆未納入本試驗。本試驗亦排除有顯著的肺動脈高壓、超過 3 個指針潰瘍、需要住院治療的嚴重手指壞疽病史或硬皮症腎病急症病史的受試者。若受試者接受其他研究治療、隨機分組前 8 週內曾使用 azathioprine、在隨機分組前 6 個月內接受環磷酰胺或環孢素 A 治療，或先前曾接受 nintedanib 或 pirfenidone 治療，則不得參與試驗。

受試者以女性居多(75%)，多為白人(67%)、亞洲人(25%)或黑人(6%)。平均年齡為 54 歲。整體而言，52% 的受試者患有瀰漫性皮膚全身性硬化症(SSc)，48% 的受試者患有局限性皮膚 SSc。距離首次症狀的時間平均為 3.49 年。基期時有 49% 的受試者接受穩定劑量的 mycophenolate 治療。

FVC 年衰退率

根據隨機係數迴歸模型(針對性別、身高、年齡、ATA 狀態、基期時的 FVC、時間區間之基期時的 FVC、以及個別病人之最近與時間的隨機效應等進行校正)顯示，與安慰劑組受試者相較，OFEV 組受試者在 52 週期間的 FVC(毫升)年衰退率有統計上顯著的下降現象。與接受安慰劑的受試者相較，接受 OFEV 的受試者在 52 週期間的 FVC(毫升)年衰退率顯著降低 41 毫升，相當於 44% 的相對治療效果。請參見表 4。

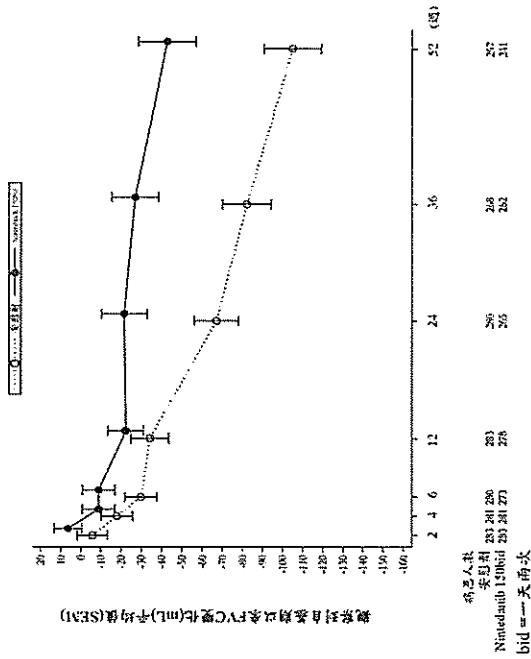
表 4 試驗 4 中的肺活量 FVC(毫升)年衰退率

	OFEV 150 毫克 一天兩次	安慰劑
分析之受試者人數	287	288
52 週的衰退率	-52	-93
相較於安慰劑 差異 ^a		41
95% CI		(3.79)

^a 根據隨機係數迴歸模型進行的估計

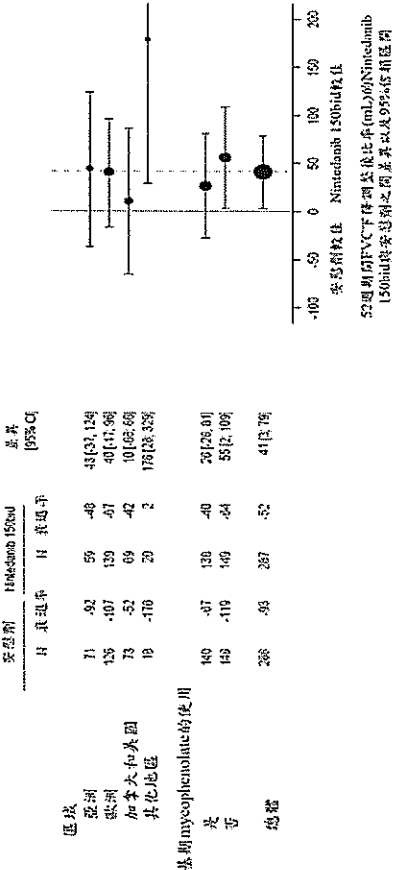
圖 4 顯示而治療組自基期以來的差異隨時間的演變。將基期以來觀察到的平均 FVC 變化製成圖表時，曲線上之 52 週前所有時間點都出現偏離現象。在治療 12 週後觀察到平均值明顯偏離。

圖 4 試驗 4 中觀察到自基期以來長期出現的平均(SEM)FVC 變化(毫升)



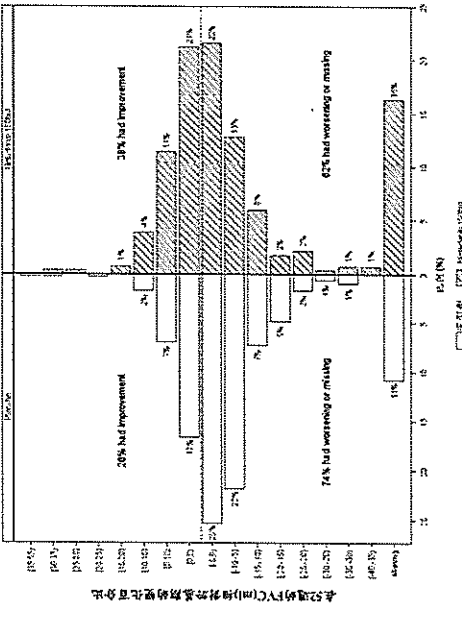
有關肺活量(FVC)於 52 週期間的年衰退率，OFEV 組與安慰劑組的平均療效差異，曾於兩項次群體分析中研究，其中包含受試者所在地區(region)與基期 mycophenolate 的使用與否(圖 5)。

圖 5 FVC 年衰退率的平均療效差異：依據受試者所在地區 (region)與基期 mycophenolate 的使用與否，所執行的成層體分析結果(試驗 4)



FVC 相對於基期的變化百分比
圖 6 為在試驗 4 中，受試者 FVC 相對於基期的變化百分比。大多數接受 OFEV 治療的受試者，其肺功能的衰退率較安樂劑組的受試者為低。

圖 6 從基期到第 52 週的 FVC (mL) 百分比變化直方圖，依據治療組別及百分比增加或減少 (試驗 4)



*在 52 週時缺少 FVC 數據的受試者，即未於第 310 至第 373 天之間評估 FVC 的受試者。
bid=一天兩次

改良版 Rodnan 皮膚分數 (Modified Rodnan Skin Score [mRSS])

OFEV 組受試者未觀察到在 mRSS 方面的益處。在第 52 週時 mRSS 與基期比較的校正後平均絕對差異上，OFEV 組 (-2.17 (95% CI: -2.69, -1.65)) 與安樂劑組 (-1.19 (95% CI: -2.48, -1.45)) 之間相近。治療組之間校正後的平均差異為 -0.21 (95% CI: -0.94, 0.53)。

存活率

針對整個試驗期間之死亡率進行的探索性分析中未觀察到存活率有差異 (OFEV: n = 10 (3.5%); 安樂劑: n = 9 (3.1%))。對整個試驗期間的死亡時間進行分析所得到的 HR 為 1.16 (95% CI: 0.47, 2.84)。

慢性漸進性纖維化間質性肺病 (PF-ILD)

OFEV 臨床療效曾在二項雙盲、隨機分配、安慰劑對照、第三期試驗 (INBUILD) 中，對患有慢性漸進性纖維化間質性肺病病人進行研究，IPF 病人予以排除。對於有慢性纖維化ILD臨床診斷的病人，若經高解析度斷層掃描 (HRCT) 顯示有相關纖維化 (> 10% 纖維化特徵) 且呈現出漸進性臨床徵象，則可進入試驗。總計有 663 名病人經 1:1 比例隨機分配接受 OFEV 150 mg bid 或相應安慰劑，直到最後一位病人完成 52 週治療期為止 (OFEV 於整個試驗中的暴露時間中位數: 16.6 個月; OFEV 於整個試驗中的平均暴露時間: 15.0 個月)。隨機分配依據中央判讀所評估的 HRCT 纖維化型態加以分層，隨機分配 412 位類尋常性間質性肺炎 (UIP) 纖維化型態的 HRCT 病人以及 251 位其他 HRCT 纖維化型態的病人。本試驗中界定 2 個共同主要族群用於分析：全體病人 (整體族群) 以及類 UIP 纖維化型態的 HRCT 病人。其他 HRCT 纖維化型態的病人代表「互補」族群。

主要評估指標為用力肺活量 (FVC，單位 mL) 於 52 週下降的年比率，主要次要評估指標為 King's 簡短問卷性肺病問卷 (K-BILD) 第 52 週總分自基期以來絕對值變化、52 週期間首次急性 ILD 發作或死亡的時間，以及 52 週內死亡的時間。

病人的平均 (標準差 [SD, 最小值-最大值]) 年齡為 65.8 歲 (9.8, 27-87)，平均 FVC 預期值為 69.0% (15.6, 42-137)。試驗中代表組別的既有臨床ILD診斷為過敏性肺炎 (26.1%)、自體免疫ILD (25.6%)、特發性非特異性間質性肺炎 (18.9%)、未分類型特發性間質性肺炎 (17.2%) 以及其他ILD (12.2%)。

FVC 下降的年比率

OFEV 組相較於安慰劑組病人 52 週期間的 FVC 下降年比率 (單位 mL) 顯著減少 107.0 mL (表 5)，相當於 57.0% 的相對治療作用。

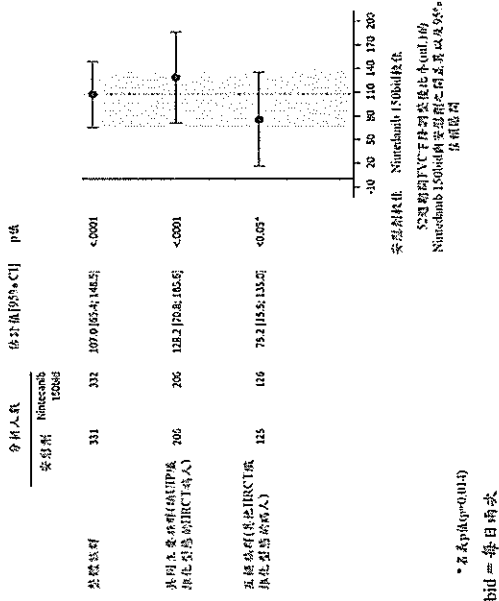
表 5 52 週期間的 FVC 下降年比率 (mL)

	安慰劑	OFEV
分析病人人數	331	332
52 週期間的下降比率 ¹ (SE)	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
相較於安慰劑		
差異 ¹		107.0
95% CI		(65.4, 148.5)
p 值		<0.0001

	安慰劑	OFEV 150 mg 每日兩次
*根據隨機撤除後回歸型態，以治療、HRCT 型態為固定類別效應，以及時間、基期 FVC [mL]為固定連續效應，並包括治療時間以及基期時間之間的交互影響		

類 UIP 纖維化型態的 HRCT 病人共同主要族群當中觀察到相近結果：安慰劑組(n=206)的 FVC 下降年比率為每年-211.1 mL，OFEV 組(n=206)為每年-82.9 mL。治療組間差異為每年 128.2 mL(95% CI：70.8，185.6；p<0.0001)。此外，其他 HRCT 纖維化型態的互補病人族群有一致的治療作用。安慰劑組(n=125)的 FVC 下降年比率為每年-154.2 mL，OFEV 組(n=126)為每年-79.0 mL。治療組間差異為每年 75.2 mL(95% CI：15.5，135.0)，名義 p 值<0.05 (p=0.014)。(圖 7)

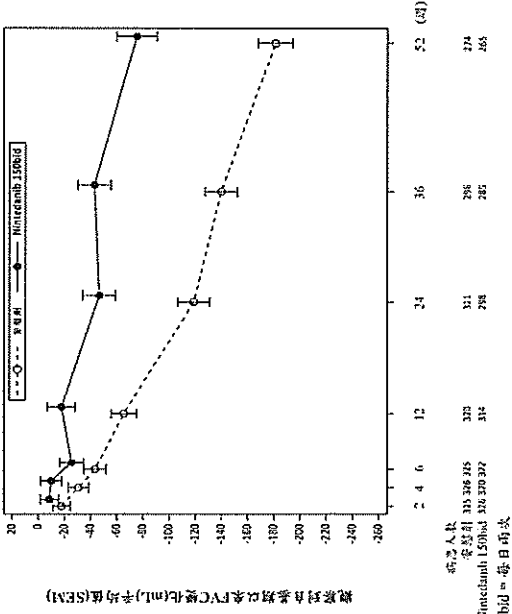
圖 7 52 週期間病人族群 FVC 下降年比率(mL)森林圖



OFEV 對於降低 FVC 下降年比率作用的可靠性經由所有預定敏感性分析獲得驗證，全部的預定亞群(例如性別、年齡層、種族、基期 FVC% 預估值，以及各組原本既有的臨床 ILD 診斷)觀察到一致結果。

圖 8 顯示治療組別歷時自基期以來 FVC 變化的演變。

圖 8 52 週期間觀察到自基期以來 FVC 變化(mL)平均值(SEM)



此外，第 52 週觀察到 FVC% 預估值自基期以來調整後平均絕對值變化以 OFEV 組作用較佳。Nintedanib 組(-2.62%)自基期到第 52 週 FVC% 預估值的調整後平均絕對值變化低於安慰劑組(-5.86%)。治療組間調整後平均差異為 3.24(95% CI：2.09，4.40；名義 p<0.0001)。

FVC 有反應者分析

FVC 有反應者(定義為 FVC% 預估值相對降幅不高於 5% 的病人)比例在 OFEV 組高於安慰劑組，使用 10% 臨界值的分析觀察到相近結果(表 6)。

表 6 INBUILD 試驗 52 週的 FVC 有反應者比例

安慰劑		OFEV 150 mg 每日兩次
分析病人的人數	331	332
5% 臨界值		
FVC 有反應者人數(%) ¹	104 (31.4)	158 (47.6)
相較於安慰劑		
勝算比 ²		2.01
95% CI		(1.46, 2.76)
名義 p 值		< 0.0001
10% 臨界值		
FVC 有反應者人數(%) ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
相較於安慰劑		
勝算比 ²		1.42
95% CI		(1.04, 1.94)

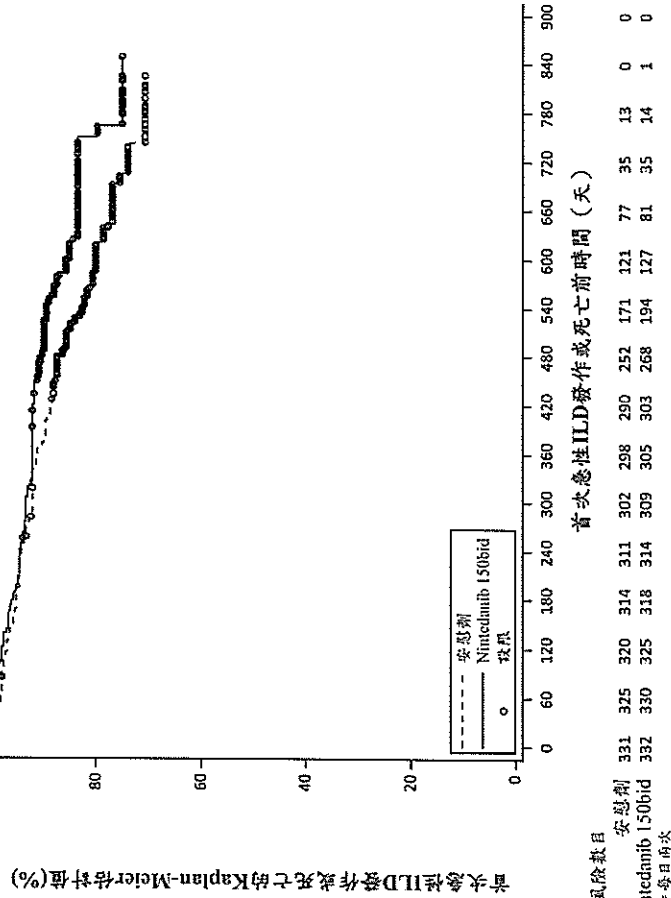
名義 p 值	0.0268
1 有反應者病人依指 FVC%預測值相對降低未高於 5% 或未高於 10% (取決於觀察值多寡以及 52 週的 FVC 評估(第 52 週無資料的病人視同無反應者))。	
2 根據邏輯回歸模型，連續值數為基期 FVC%預測值以及二元係數為 HIRCT 型態	

首次急性ILD發作或死亡前的時間

52 週期間有首次急性ILD發作或死亡的病人比例在 OFEV® 組為 7.8%，安慰劑組為 9.7%。出現首次急性ILD發作或死亡的風險數據近 OFEV® 組低於安慰劑組：HR 0.80(95% CI：0.48，1.34；名義 p 值=0.3948)。

進而由整體試驗期的數據分析，OFEV 組首次急性ILD發作或死亡風險相較於安慰劑組更進一步降低：HR 為 0.67(95% CI：0.46，0.98；名義 p 值=0.0387)，代表 OFEV 組相較於安慰劑組在首次急性ILD發作或死亡的風險降低 33%。(圖 9)

圖 9 整體試驗期間首次急性ILD發作或死亡前時間的 Kaplan-Meier 圖



存活分析

52 週期間病人死亡的比例在 OFEV 組為 4.8%，安慰劑組為 5.1%，HR 為 0.94(95% CI：0.47，1.86；名義 p 值=0.8544)。

而整體試驗期的數據分析，OFEV 組死亡風險低於安慰劑組，HR 為 0.78(95% CI：0.50，1.21；名義 p 值=0.2594)，亦即 OFEV 組相較於安慰劑組病人的死亡風險降低 22%。

惡化(FVC%預測值下降絕對值≥10%)或死亡前時間

INBUILD 試驗中，OFEV 治療組病人的惡化(FVC%預測值下降絕對值≥10%)或死亡風險降低。52 週期間發生事件的病人比例在 OFEV 組為 25.6%，安慰劑組為 37.5%，HR 為 0.65(95% CI：0.49，0.85；名義 p 值=0.0017)。

根據整體試驗的數據分析，發生惡化(FVC%預測值下降絕對值≥10%)事件或死亡的病人比例在 OFEV 組為 40.4%，安慰劑組為 54.7%，HR 為 0.66(95% CI：0.53，0.83；p=0.0003)，代表 OFEV 組病人相較於安慰劑組的惡化(FVC%預測值下降絕對值≥10%)或死亡風險降低 34%。

生活品質

INBUILD 試驗 52 週健康相關生活品質的監測依據如下：

- King 簡短問卷(K-BILD)總分(範圍 0-100 分，愈高分代表較佳的健康狀態)自基期以來變化絕對值
- 肺纖維化共存(L-PF)症狀呼吸困難項目分數(範圍 0-100 分，愈高分代表受損害愈大)自基期以來變化絕對值
- 肺纖維化共存(L-PF)症狀咳嗽項目分數(範圍 0-100 分，愈高分代表受損害愈大)自基期以來變化絕對值

K-BILD 總分自基期至第 52 週調整後平均變化在安慰劑組為 -0.79 單位，OFEV 組為 0.55，治療組間差異為 1.34(95% CI：-0.31，2.98；名義 p 值=0.1115)。

第 52 週 L-PF 症狀呼吸困難項目自基期以來調整後平均變化絕對值在 OFEV 組為 4.28，安慰劑組為 7.81。兩組間調整後平均差異為 -3.53，以 OFEV 組較佳(95% CI：-6.14，-0.92；名義 p 值=0.0081)。L-PF 症狀咳嗽項目分數自基期至第 52 週的調整後平均變化絕對值在 OFEV 組為 -1.84，安慰劑組為 4.25。兩組間調整後平均差異為 -6.09，以 OFEV 組較佳(95% CI：-9.65，-2.53；名義 p 值=0.0008)。

13 儲存與包裝

13.1 包裝

150 毫克：棕色、不透明的橢圓形狀膠囊，上面印有黑色百靈佳版格粉公司標誌與「150」字樣，包裝如下：4-1000 錠 ALU/ALU blister 鋁箔紙盒裝。

100 毫克：桃紅色、不透明的橢圓形狀膠囊，上面印有黑色百靈佳版格粉公司標誌與「100」字樣，包裝如下：4-1000 錠 ALU/ALU blister 鋁箔紙盒裝。

13.2 效期

36 個月

13.3 儲存條件

溫度低於攝氏 25 度。

請避免暴露於高度潮濕與過熱的場所。

請存放在兒童無法取得之安全位置。

14 病人使用須知

請病人詳閱 TFD 核准的仿單(病人使用須知)。

肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷

請告知病人定期接受肝功能檢查及若出現與肝臟問題有關的任何症狀(例如：皮膚或眼白變黃、尿液時沉(呈茶色)、胃的右側疼痛、比平常更容易出血或瘀血、全身無力、食慾不振等)時，應立即通知醫師[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

胃腸疾患

請告知病人接受 OFEV 治療最常發生的胃腸不適，包括腹瀉、噁心與嘔吐。並請告知病人醫療單位在治療此類副作用時，可能會建議病人多補充水分、服用止瀉藥(例如：loperamide)或止吐藥。可能必要暫時調降劑量或中斷給藥。必須告知病人一出現腹瀉或任何重度或持續不退的腹瀉、噁心或嘔吐初期徵象時，立即聯絡醫療單位[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「副作用/不良反應」(3)]。

胚胎-胎兒毒性

請提供懷孕的相關諮詢與規劃給病人。請向具生育能力之女性告知可能對胎兒造成的危害，並要求具生育能力之女性於接受 OFEV 治療期間避免懷孕。請建議具生育能力之女性於開始接受治療時、治療期間及服用最後一劑 OFEV 後至少 3 個月內，採取高度有效的避孕措施；建議使用口服避孕藥並避免有嘔吐及/或腹瀉或其他可能降低藥物吸收的症狀的女性病人告知醫師並與其他討論其他高度有效的避孕方式。同時告知女性病人，若在接受 OFEV 治療期間懷孕或疑似懷孕，應告知醫生[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「特殊族群注意事項」(6.1, 6.3)]。

動脈血栓栓塞事件

請告知病人有急性心肌梗塞與其他動脈血栓栓塞事件的相關徵象與症狀，以及出現此類徵象時，應立即就醫[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

出血風險

過去曾通報出血事件。請建議病人在發生不尋常出血事件時通知醫師[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

胃腸穿孔

過去曾通報嚴重胃腸穿孔事件。請建議病人在出現胃腸穿孔的徵象與症狀時通知醫師[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

腎病尿蛋白

有腎病尿蛋白案例的通報，建議病人有尿蛋白的症狀時(例如水分滯留及尿液起泡)應通知醫師。[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

哺乳

請告知病人在服用 OFEV 期間不建議餵食母乳[請參見「特殊族群注意事項」(6.2)]。

懷孕者

請鼓勵病人在接受 OFEV 治療前戒菸，並於使用 OFEV 期間避免抽菸[請參見「藥物動力學」(11)]。

用法

請指示病人於飯後服用並搭配液體整顆吞服 OFEV 膠囊，勿咀嚼膠囊，因為味道很苦。指示病人勿打開或是壓碎 OFEV 膠囊，如有接觸膠囊內藥品，需盡快且徹底的洗手。告知病人不要補服任何遺漏的劑量[請參見「用法及用量」(3.1)]。

製造廠

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Strasse 2
69412 Eberbach
Germany



分包裝廠/廠址
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
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
廠商/地址
台灣百靈佳格格股份有限公司
台北市中山區民生東路3段2號12樓

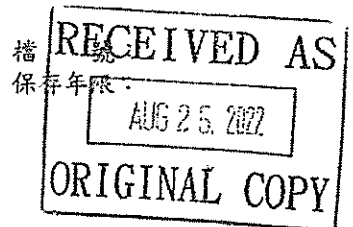
COL9114BAJ192020A132022

修訂日期：2022 年 02 月

核定日期：2022 年 06 月

正本

衛生福利部 函



104



台北市民生東路三段2號12樓

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：

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8月23日

發文字號：衛授食字第1119011886號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司申請「抑肺纖軟膠囊150毫克(Ofev Soft Capsules 150mg)」(衛藥輸字第026568號)仿單變更一案(案號：1119011886)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年02月25日111百(登)字第049號藥品變更登記申請書及111年08月02日未列字號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。
- 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 薛瑞元

