

Giotrif Film-Coated Tablets	20 mg
	30 mg
	40 mg
	50 mg

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

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。

2.1 建議劑量

作為第一線治療，即用於先前未曾接受 EGFR-酪胺酸激酶抑制劑（EGFR-TKI）治療的病患時，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」(12.2)]。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。

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）中崩散，不可使用其他液體。將錠劑放入水中，不要壓碎，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，再以約 100 mL 水沖洗杯緣並喝下。此溶液也可用鼻胃管餵食。

如忘記服用 GIOTRIF，應在同一天內想起時立刻補服該次劑量，若是離下次服藥時間不足 8 小時，則應跳過該次忘記服用的劑量。

如須服用 P-gp 抑制劑，應與 GIOTRIF 同時服用或在其之後服用 [請參閱「警語及注意事項」(5.9)、「藥物交互作用」(7.1)與「臨床藥理學」(12.2)]。

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）可藉由暫時停藥或調降 GIOTRIF 劑量加以控制（表 1）[請參閱「警語及注意事項」（5.1, 5.2, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7）與「不良反應」（6.1）]。

CTCAE ^a 藥物相關不良事件	建議的 GIOTRIF 用法	
第 1 級或第 2 級	無須暫停用藥 ^b	無須調整劑量
第 2 級（持續時間長 ^c 或病患無	暫停治療直至恢復至第	以較低劑量重新開始治療（每次調

法耐受 ^c) 或 ≥第3級	0/1 級 ^b	降 10 mg) ^d
---------------------------	--------------------	-----------------------

^aNCI 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)，並且持續治療至不再有軟便情形。

^c>48 小時的腹瀉及/或>7 天的皮疹。

^d若病患無法耐受 20 mg/天的劑量，即應考慮永久停止 GIOTRIF 治療。

^e包括 ≥CTCAE 第 2 級的腎功能惡化 (測量血漿肌酸酐)，新近發生的蛋白尿，或新近發生與基準點相比有超過 50% 腎絲球過濾率降低的情況。

若病患出現急性呼吸症狀或症狀惡化，應考慮是否罹患間質性肺病 (Interstitial Lung Disease，簡稱 ILD)，並暫時停用 GIOTRIF，等候診斷評估的結果。如果診斷確定為間質性肺病 (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」(5.4)]。

對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病患，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數值超出正常的病患，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。

劑量調升

先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病患，若在治療的前 3 週內可耐受 40 mg/天的劑量 (未發生腹瀉、皮疹、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患不可再調升劑量。在任何狀況下，每日最高劑量皆為 50 mg。

3 劑型與劑量

50 mg 錠劑：深藍色、橢圓形、兩面凸出的膜衣錠劑，一側壓印有「T50」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

40 mg 錠劑：淺藍色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一側壓印有「T40」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

30 mg 錠劑：深藍色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一側壓印有「T30」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

20 mg 錠劑：白色至淡黃色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一側壓印有「T20」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

4 禁忌

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

5 警語及注意事項

5.1 腹瀉

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。病患皆應備妥止瀉劑，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%）病患出現第 3 級腹瀉，包括 27 位於前 6 週內發生此事件的病患。於 1200.32 (LUX-Lung 3) 臨床試驗中，有 6.1% 接受 GIOTRIF 治療的病患因腹瀉導致腎功能受損，其中 3 人(1.3%)為第 3 級腹瀉。

嚴重或長時間腹瀉的病患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)]。

5.2 皮膚相關不良事件

曾有接受 GIOTRIF 治療的病患發生皮疹／瘡癤的報告[請參閱「不良反應」(6.1)]。一般而言，皮疹皆屬輕度或中度紅斑性與瘡癤型皮疹，可能發生在日曬部位，或在日曬後惡化。對於須曬太陽的病患，最好穿著保護衣物，及／或使用防曬乳。皮膚反應的早期介入處置（例如，潤膚霜、抗生素）有助 GIOTRIF 的持續治療。有嚴重或長時間皮膚反應的病患也可能需要暫時停止治療、調降劑量[請參閱「用法用量」(2.2)]、使用其他醫療介入措施、以及轉診給擅長醫治這類皮膚反應的專科醫師。

曾有大水皰性（Bullous）、水泡性與脫皮性皮膚狀況的報告，包括罕見的 Stevens-Johnson 症候群病例[請參閱「不良反應」(6.1)]。若病患出現嚴重的大水皰性、水泡性與脫皮性皮膚狀況，應即暫停或停止 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。

5.3 女性病患、體重較低、與既有的腎功能不全狀況

女性、體重較輕、以及已有腎功能受損的病患，其 afatinib 暴露量皆較高[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。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／瘡癤以及口腔炎。對於具有這些危險因子的病患，建議應施予密切監測。

5.4 間質性肺病（ILD）

接受 GIOTRIF 治療的 NSCLC 患者曾有間質性肺病（ILD）或類間質性肺病事件（ILD-like events）（例如，肺浸潤、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。在超過 3800 名接受治療的患者中，0.7% 有藥物相關類 ILD 事件的報告。有 1% 患者發生 CTCAE 第 3 級（含）以上的類 ILD 事件（無論原因）[請參閱「不良反應」(6.1)]。尚未針對有 ILD 病史的病患進行研究。

對於發生肺部症狀（例如呼吸困難；咳嗽、發燒）急性發作及／或不明原因惡化的病患，皆應仔細評估是否為 ILD，此時應暫停使用 GIOTRIF，等候這些症狀的評估結果。如果診斷確定為 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」(2.2)]。

5.5 肝毒性

在 GIOTRIF 治療期間，曾有不到 1% 的病患發生肝臟衰竭（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患，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患，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患，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。

5.6 腎衰竭

曾有肝腎症候群、急性腎衰竭及腎功能不全的報告，其中一例肝腎症候群報告併有 B 型肝炎感染，而其他的是與腹瀉、嘔吐、及/或厭食引起的嚴重脫水有關。在脫水的事件中，特別是併有腎衰竭危險因子（如已存在之腎臟疾病、可能引起腎臟疾病的醫療狀況或藥物，或其他誘發狀況包括高齡）的病患，應中斷 GIOTRIF 之治療，並應採取適當措施以加強補充水分。建議定期監測可能產生脫水的病患之腎功能和血清電解質 [請參閱用法用量(2.2)]。

5.7 角膜炎

若病患出現急性眼睛發炎或其症狀惡化、流淚、光敏感、視力模糊、眼睛痛、及/或眼睛發紅，應立即轉診給眼科醫師。如果診斷確定為潰瘍性角膜炎，即應暫時或永久停止 GIOTRIF 治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。如果診斷確定為角膜炎，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乾眼症的病患，使用 GIOTRIF 時應謹慎[請參閱「不良反應」(6.1)]。配戴隱形眼鏡也是角膜炎及潰瘍的危險因子。

5.8 左心室功能

HER2 受抑制時可能伴隨發生左心室功能異常。根據現有的臨床試驗資料，並無證據顯示 GIOTRIF 對心臟收縮具有不良影響。不過，尚未針對左心室射出分率（left ventricular ejection fraction，簡稱 LVEF）異常或有嚴重心臟病史的病患進行研究。對於存在心臟危險因子的病患與存在具有可影響 LVEF 之狀況的病患，應考慮進行心臟監測（包括在基準點時與在 GIOTRIF 治療期間之 LVEF 評估）。若病患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）。

對於射出分率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」(2.2)]。

5.9 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，或在其後使用。同時接受強力 P-gp 誘發劑治療可能降低 afatinib 的暴露量[請參閱「用法用量」(2.1)、「藥物交互作用」(7.1)與「臨床藥理學」(12.2)]。

5.10 懷孕

懷孕類別 D

根據其作用機轉，懷孕期間使用 GIOTRIF，可能對胎兒造成傷害。目前尚無在懷孕婦女進行適當且控制良好的 GIOTRIF 研究。應告知具有生育能力的婦女，避免在接受 GIOTRIF 治療期間懷孕。在治療期間以及使用最後一劑藥物後至少兩週內，應採取適當的避孕措施。若病患在懷孕期間使用 GIOTRIF，或在接受此藥物期間懷孕，應告知病患此藥物對胎兒可能具有的危害[請參閱「在特定族群使用」(8.1)]。

5.11 EGFR 檢測

在篩選適合接受 GIOTRIF 治療的病患時，必須證實其為 EGFR 突變-陽性的 NSCLC [請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。

6 不良反應

以下不良反應將在本藥品說明書的其他章節詳細討論：

- ① 腹瀉[請參閱「警語及注意事項」(5.1)]
- ① 皮膚相關不良事件 [請參閱「警語及注意事項」(5.2)]
- ① 間質性肺病[請參閱「警語及注意事項」(5.4)]
- ① 重度肝功能受損 [請參閱「警語及注意事項」(5.5)]
- ① 角膜炎[請參閱「警語及注意事項」(5.7)]

6.1 臨床試驗的經驗

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超過 3800 位病患的資料，包括超過 1638 位接受 GIOTRIF 50 mg 單一療法治療的 NSCLC 患者與超過 497 位接受 GIOTRIF 40 mg 單一療法治療的 NSCLC 患者。

有對照組的臨床試驗

在 LUX-Lung 3 試驗中，總共有 229 位先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病患接受 GIOTRIF 治療（初始劑量為 40 mg，一天一次）。總共有 111 位病患接受 pemetrexed/cisplatin。接受一天一次 GIOTRIF 40 mg 治療者的藥物不良反應（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 組病患的腹瀉及皮疹／痤瘡發生率皆高於接受 pemetrexed/cisplatin 治療者。接受 GIOTRIF 治療的病患有 57% 因藥物不良反應而調降劑量。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 治療的病患因藥物不良反應而中斷治療者較 pemetrexed/cisplatin 組少（8% vs 12%）。在接受 GIOTRIF 40 mg 治療的病患中，分別有 1.3% 與 0.0% 病患因腹瀉與皮疹／痤瘡之藥物不良反應而中斷治療。

表 2 LUX-Lung 3 試驗中發生率≥10%的不良反應

不良反應	GIOTRIF n=229			Pemetrexed/Cisplatin n=111		
	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	96	15	0	23	2	0
口腔炎 ¹	71	8	0	15	1	0
唇炎	12	0	0	1	0	0
皮膚及皮下組織異常						
皮疹 ²	71	14	0	11	0	0
痤瘡型皮膚炎 ³	35	3	0	0	0	0
搔癢 ⁴	21	0	0	1	0	0
皮膚乾燥 ⁵	31	0	0	2	0	0

感染與寄生蟲病						
甲溝炎 ⁶	58	11	0	0	0	0
膀胱炎 ⁷	13	1	0	5	0	0
代謝與營養異常						
食慾降低	29	4	0	55	4	0
低血鉀症 ⁸	11	2	2	5	3	1
呼吸、胸腔與縱隔異常						
流鼻血	17	0	0	2	1	0
流鼻水 ⁹	11	0	0	6	0	0
檢測						
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
全身性疾患與投藥部位狀況						
發燒 ¹⁰	12	0	0	6	0	0
眼睛異常						
結膜炎 ¹¹	11	0	0	3	0	0

¹ 包括口腔炎、口瘡性口腔炎、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜糜爛、黏膜糜爛、黏膜潰瘍

² 包括所有的皮疹優先用語

³ 包括痤瘡、化膿性痤瘡、痤瘡型皮膚炎

⁴ 包括搔癢、全身搔癢

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 包括膀胱炎、尿道感染

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、結膜充血

接受 GIOTRIF 40 mg 治療的病患曾出現肝功能檢測結果異常（包括丙胺酸轉胺酶[ALT]與天門冬胺酸轉胺酶[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 或化療的病患中，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，亦分別有 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」（5.5）]。

在 LUX-Lung 6 試驗中，總共有 239 位先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的病患接受 GIOTRIF 治療（初始劑量為 40 mg，一天一次）。總共有 113 位病患接受 gemcitabine/cisplatin。接受一天一次 GIOTRIF 40 mg 治療者的藥物不良反應（ADRs）整體發生率與 gemcitabine/cisplatin 相近（99% vs 99%）。雖然有些差異，但 LUX-Lung 6 試驗中發生率≥10%的藥物不良反應與 LUX-Lung 3 試驗中所發生的相近。與 LUX-Lung 3 試驗相比，在 LUX-Lung 6 試驗中接受 GIOTRIF 治療的病患其發生搔癢及食慾降低的整體發生率較低（11% vs 21%, 16% vs 29%）。雖然腹瀉的發生率在 2 個試驗中相近(90% vs. 96%)，第三級腹瀉的發生率在 LUX-Lung 6 試驗中亦較低 (6% vs 15%)。整體及第三級丙胺酸轉胺酶增加的發生率在 LUX-Lung 6 試驗中較高(23% vs 11%, 2% vs 0%)。因藥物不良反應而調降劑量的發生率在 LUX-Lung 6 試驗中較低(32% vs 57%)。在 2 個試驗中，GIOTRIF 40 mg 組因藥物不良反應而中斷治療者相近(6% vs 8%)；gemcitabine/cisplatin 組中斷治療的發生率為 40 %。在 LUX-Lung 6 試驗接受 GIOTRIF 治療的病患中，分別有 0.0%與 2%病患因腹瀉與皮疹／痤瘡之藥物不良反應而中斷治

療。

在以安慰劑對照的 LUX-Lung 1 試驗中，總共有 390 位先前曾接受 EGFR-TKI 的病患接受隨機分派至 GIOTRIF 組，接受初始劑量一天一次 50 mg 治療。總共有 195 位病患接受安慰劑。接受一天一次 GIOTRIF 50 mg 治療者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 $\geq 10\%$ 的藥物不良反應詳見表 3。GIOTRIF 組病患的腹瀉及皮疹／痤瘡發生率皆高於安慰劑組。接受 GIOTRIF 治療的病患中有 38% 因藥物不良反應而調降劑量。整體而言，調降劑量可降低常見不良事件的發生率與嚴重程度（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 治療的病患因藥物不良反應而中斷治療者較安慰劑組多（8% vs $<1\%$ ）。在接受 GIOTRIF 治療的病患中，分別有 3.6% 與 1.8% 病患因腹瀉與皮疹／痤瘡而中斷治療。

表 3 LUX-Lung 1 試驗中接受 GIOTRIF 治療病患發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應

不良反應	GIOTRIF n=390			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
痤瘡型皮膚炎 ³	14	1	0	1	0	0
搔癢 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
低血鉀症 ⁷	11	3	1	2	0	0
呼吸、胸腔與縱膈異常						
流鼻血	19	0	0	1	0	0
流鼻水 ⁸	13	0	0	1	0	0
一般異常與投藥部位狀況						
發燒 ⁹	10	0	0	4	0	0

¹ 包括口腔炎、口瘡性口腔炎、黏膜發炎、口腔潰瘍、口腔黏膜糜爛、黏膜糜爛、黏膜潰瘍

² 包括所有的皮疹優先用語

³ 包括痤瘡、化膿性痤瘡、痤瘡型皮膚炎

⁴ 包括搔癢、全身搔癢

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包括低血鉀症、血鉀降低

⁸包括流鼻水、鼻子發炎

⁹包括發燒、體溫升高

接受 GIOTRIF 50 mg 治療的病患曾出現肝功能檢測結果異常（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 或安慰劑的病患中，分別有 3.3% 與 1.3% 出現第 2 級（>2.5 至 5.0 倍 ULN）ALT 升高。接受 GIOTRIF 治療的病患 1.3% 出現第 3 級（>5.0 至 20.0 倍 ULN）ALT 升高，安慰劑組病患則無[請參閱「警語及注意事項」（5.5）]。

常見藥物不良反應摘要

在 NSCLC 臨床試驗中接受 GIOTRIF 單一療法之所有病患所發生之常見藥物不良反應（腹瀉與皮疹／瘡癤）詳見表 4 總結。

表 4 在 NSCLC 臨床試驗中接受 GIOTRIF 單一療法之所有病患所發生的腹瀉與皮疹／瘡癤綜合分析

	先前未曾接受 EGFR-TKI 治療者（初始劑量 40 mg／天） n=497（%）	先前曾接受 EGFR-TKI 治療者（初始劑量 50 mg／天） n=1638（%）
CTCAE 第 3 級皮疹／瘡癤	14.3	11.8
CTCAE 第 3 級腹瀉	9.9	17.6
因皮疹／瘡癤而中斷治療（所有的級別）	1.2	1.9
因腹瀉而中斷治療（所有的級別）	0.6	4.5

在接受 40 mg 初始劑量的病患中，有 1 位病患（0.2%）出現第 4 級皮疹／瘡癤。在接受 50 mg 初始劑量的病患中，有 1 位病患（0.1%）出現第 4 級皮疹／瘡癤，3 位（0.2%）出現第 4 級腹瀉。

其他不良反應

在 LUX-Lung 1 及 LUX-Lung 3 試驗中接受 GIOTRIF 治療組其發生率<10%的不良反應包括：

呼吸、胸腔與縱膈異常：間質性肺病

腎臟及泌尿異常：腎功能受損／腎衰竭

皮膚及皮下組織異常：肢端紅腫症（palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome）

代謝與營養異常：脫水

全身性疾患與投藥部位狀況：發燒

檢測：AST 增加

肌肉骨骼及結締組織異常：肌肉痙攣

腸胃異常：消化不良

眼睛異常：乾眼症、角膜炎

神經系統異常：味覺障礙

7 藥物交互作用

7.1 與藥物運送系統的交互作用

體外實驗資料顯示，afatinib 為 P-糖蛋白 (P-gp) 的受質。臨床資料顯示，併用強力 P-gp 抑制劑或誘發劑可能改變 afatinib 的濃度[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。藥物交互作用試驗的結果顯示，afatinib 可以安全地與 P-gp 抑制劑 (例如 ritonavir) 併用，惟抑制劑須與 GIOTRIF 同時使用或在其後使用。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」(2.1)、「警語及注意事項」(5.9)與「臨床藥理學」(12.2)]。

強力 P-gp 誘發劑 (包括但不限於 rifampicin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 與 St. John's Wort) 可能會降低 afatinib 的暴露量[請參閱「警語及注意事項」(5.9)與「臨床藥理學」(12.2)]。

8 在特定族群使用

8.1 懷孕

懷孕類別 D [請參閱「警語及注意事項」(5.9)]。

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、胎兔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) 在病患的暴露量。

8.2 授乳母親

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 是否曾經人類乳汁泌出。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。

8.3 在兒童使用

目前尚未確立 GIOTRIF 對小兒病患的安全性及有效性。

8.4 在老年人使用

在參與 GIOTRIF 臨床試驗的 3865 位病患中，32%病患的年齡在 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)病患與較年輕病患的有效性，整體而言並無差異。

在老年病患與較年輕病患所觀察到的不良事件，整體而言並無差異。老年病患可能較容易出現較高級別的某些常見 EGFR TKI 相關事件，尤其是腹瀉。

8.5 腎功能不全病患

尚未針對重度腎功能不全 (肌酸酐清除率[CrCl]<30 mL/min) 病患進行 GIOTRIF 研究。不建議 GIOTRIF 用於重度腎功能不全 (CrCl<30 mL/min) 的病患[請參閱「警語及注意事項」(5.3)]。對於輕度或中度腎功能不全的病患，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」

(12.2)]。

8.6 肝功能不全病患

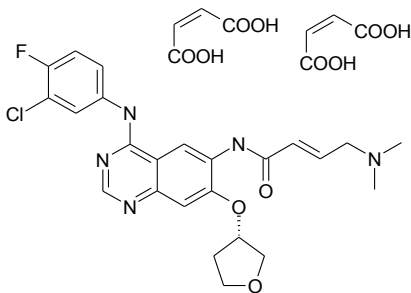
尚未針對重度 (Child Pugh C) 肝功能不全病患進行 GIOTRIF 的研究。不建議 GIOTRIF 用於此族群的病患[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]。對於輕度 (Child Pugh A) 或中度 (Child Pugh B) 肝功能不全的病患，無須調整 GIOTRIF 的初始劑量[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。

10 用藥過量

目前尚無 GIOTRIF 用藥過量時的專用解毒劑。在第一期臨床試驗中針對少數病患研究的 GIOTRIF 最高劑量為以 160 mg 一天一次治療 3 天以及以 100 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 (皮疹/痤瘡) 與腸胃事件 (尤其是腹瀉)。發生在兩名各自吃下 360 mg GIOTRIF 的健康青少年 (同時吃下多種藥物) 的用藥過量案例，其所伴隨發生的藥物不良反應包括噁心、嘔吐、無力、頭昏、頭痛、腹痛與澱粉酶升高 (<1.5 倍 ULN)。這兩人皆從這些事件復原。若疑似用藥過量，應立即停用 GIOTRIF，並給予支持性照護措施。

11 性質說明

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



Afatinib dimaleate 為白色至褐黃色粉末，分子式為 $C_{32}H_{33}ClFN_5O_{11}$ ，分子量為 718.1 g/mol。

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)。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、polysorbate 80、Indigo carmine aluminium lake 11-14% (僅 50 mg、40 mg 與 30 mg 錠劑含有)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Afatinib 為一強力、具選擇性、不可逆的 ErbB 類受體阻斷劑。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訊號傳遞。

諸如 EGFR 突變及／或放大、HER2 放大、及／或 ErbB 配體過度表現造成的 ErbB 訊號傳遞異常，為多種癌症患者不同惡性腫瘤表現型的成因之一。

在 ErbB 路徑失調（deregulation）的臨床前疾病模型中，afatinib 單一療法即可有效地阻斷 ErbB 受體的訊號傳遞，進而抑制腫瘤生長，或使腫瘤消退。具有 L858R 或 Del19 EGFR 突變的 NSCLC 細胞對 afatinib 治療特別敏感。在 NSCLC 細胞株（體外實驗）以及由突變種 EGFR 同功酶（包括已知對 EGFR 抑制劑 erlotinib 及 gefitinib 具抗藥性者，例如 T790M）所驅動的腫瘤模型（體內研究，異種移植或基因轉殖模型），afatinib 仍保有顯著的抗腫瘤活性。

12.2 藥物動力學

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 $AUC_{0-\infty}$ 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%（ $AUC_{0-\infty}$ ）。根據得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， $AUC_{\tau,ss}$ 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」（2.1）]。

相較於口服藥液，服用 GIOTRIF 之後的相對生體可用率平均為 92%（對 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何平均比值進行校正後）。

分佈

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循環中主要的 afatinib 代謝物。

清除

在人體，afatinib 主要經由糞便排除。在口服單劑 [^{14}C]-標示之 afatinib 溶液後，從糞便與尿液回收的放射活性約分別為 85% 與 4%。在所回收的劑量中，原始形式的化合物佔 88%。

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

特定族群

腎功能不全病患

使用單劑 afatinib 後，從腎臟排除的量低於 5%。依據得自多種腫瘤之臨床試驗的族群藥物動力學資料，相較於 CrCl 為 79 mL/min（整體族群的 CrCl 中位數）的病患，CrCl 為 60 或 30 mL/min 者的 afatinib 暴露量分別增加 13% 與 42%，CrCl 為 90 或 120 mL/min 者則分別降低 6% 與 20% [請參閱「警語及注意事項」（5.3）與「在特定族群使用」（8.5）]。對於輕度或中度腎功能不全的病患，無須調整其初始劑量。

GIOTRIF 尚未針對重度腎功能不全（CrCl <30 mL/min）的病患進行研究[請參閱「在特定族群使

用」(8.5)]。不建議重度腎功能不全($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)的病患接受 GIOTRIF 治療。

肝功能不全病患

Afatinib 主要經由膽汁／糞便排除。在使用單劑 GIOTRIF (50 mg) 之後，輕度 (Child Pugh A) 或中度 (Child Pugh B) 肝功能不全的病患，其暴露量與健康自願受試者相近。尚未針對重度 (Child Pugh C) 肝功能不全的病患進行研究。依據得自多種腫瘤之臨床試驗的族群藥物動力學資料，經基準點肝臟檢測結果異常確認有輕度與中度肝功能不全狀況存在的病患，其 afatinib 暴露量並無任何顯著的變化[請參閱「警語及注意事項」(5.5)與「在特定族群使用」(8.6)]。因此，對於輕度或中度肝功能不全的病患，無須調整其初始劑量。

尚未針對重度 (Child Pugh C) 肝功能不全病患進行 GIOTRIF 的研究。不建議此族群的病患接受 GIOTRIF 治療。

體重

根據族群藥物動力學分析，在接受 GIOTRIF 治療的病患中，相較於體重 62 公斤 (體重中位數) 的病患，42 公斤 (第 2.5 百分位數) 病患的血漿中藥物暴露量 ($\text{AUC}_{\tau, \text{ss}}$) 增加 26%，95 公斤 (第 97.5 百分位數) 病患則降低 22% [請參閱「警語及注意事項」(5.3)]。無須因血漿中暴露量有此等差異而進行任何劑量調整。

性別

根據族群藥物動力學分析，女性病患的血漿中藥物暴露量 ($\text{AUC}_{\tau, \text{ss}}$) (對體重進行校正後) 較男性病患高 15% [請參閱「警語及注意事項」(5.3)]。無須因血漿中暴露量有此等差異而進行任何劑量調整。

年齡

根據族群藥物動力學分析，年齡對 afatinib 的藥物動力學並無影響，因此無須依據年齡調整劑量。

人種

無須依據人種調整劑量。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。

其他病患之外在／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。

藥物交互作用

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。在其中一項試驗中，比較單獨使用 40 mg GIOTRIF 與同時使用 GIOTRIF (40 mg) 及 ritonavir (200 mg 一天兩次，治療 3 天) 的相對生體可用率，亦比較單獨使用 40 mg GIOTRIF 與於服用 GIOTRIF (40 mg) 後 6 小時才使用 ritonavir (200 mg 一天兩次，治療 3 天) 的相對生體可用率。當與 ritonavir 同時使用時，afatinib 的相對生體可用率為 119% ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 與 104% (C_{max})，於服用 GIOTRIF 後 6 小時才使用 ritonavir 時，則為 111% ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 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% ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 與 39% (C_{max}) [請參閱「用法用量」(2.1)、「警語及注意事項」(5.9)與「藥物交互作用」(7.1)]。

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% ($AUC_{0-\infty}$) 與 22% (C_{max}) [請參閱「警語及注意事項」(5.9) 與「藥物交互作用」(7.1)]。

Afatinib 對 P-gp 受質的影響：根據體外實驗的資料，afatinib 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。

乳癌抗藥性蛋白 (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。

細胞色素 P450 (CYP450) 酵素

CYP450 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 *CYP450* 酵素具有抑制作用或誘發作用而與 GIOTRIF 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偵測到。

Afatinib 對 *CYP450* 酵素的影響：Afatinib 並非 *CYP450* 酵素的抑制劑或誘發劑。因此，afatinib 應該不致影響其他 *CYP450* 酵素依賴性藥物的代謝。

藥物吸收運送系統

體外研究的資料顯示，應該不會因為 OATB1B1、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。

UDP-葡萄糖醛基轉移酶 (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。

12.3 心臟電流生理學

復發性或難治性實體腫瘤患者服用一天 50 mg 劑量的 GIOTRIF 一劑或多劑後均不會導致 QTcF 間隔顯著延長。未曾發現具臨床意義的心臟安全顧慮。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

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}) 稍高或稍低於在病患所觀察到者 (分別為 1.3 倍與 0.51 倍)。

14 臨床試驗

14.1 先前未曾接受 EGFR-TKI 治療的 NSCLC 患者

LUX-Lung 3 試驗

當作第一線治療使用時，在隨機分組、多國多中心、開放標示的試驗中，評估 GIOTRIF 用於具有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 患者的療效與安全性。針對先前未曾接受全身性治療的晚期或轉移性癌症患者，以聚合酶連鎖反應（PCR）方法（TheraScreen® EGFR29 突變檢測套組）篩檢 29 種不同的 EGFR 突變。將病患（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）與人種（亞洲人；非亞洲人）分層。在使用試驗藥物 21 天之後，若無或僅有少數藥物相關不良事件（亦即，無腹瀉、皮疹、口腔炎、及／或其他>CTCAE 第 1 級的藥物相關事件）發生、用藥配合度高、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）對所有的造影資料進行檢視，此委員會對療法分派情形保持盲性。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患，接受 GIOTRIF 治療者的 PFS 中位數獲得具統計顯著性的改善（11.1 個月 vs 6.9 個月）。針對整體受試族群，第 12 個月時，GIOTRIF 組仍存活且病情未惡化的病患百分比（PFS 比率）為 46.5%，化療組則為 22.0%。

主要 PFS 分析的 Kaplan-Meier 曲線詳見圖 1，療效結果則總結於表 5。於主要分析完成時，已知一共有 45 位(20%)接受 GIOTRIF 治療的病患與 3 位(3%)接受化療的病患仍於無疾病惡化下存活，此結果可於圖 1 中查看。

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

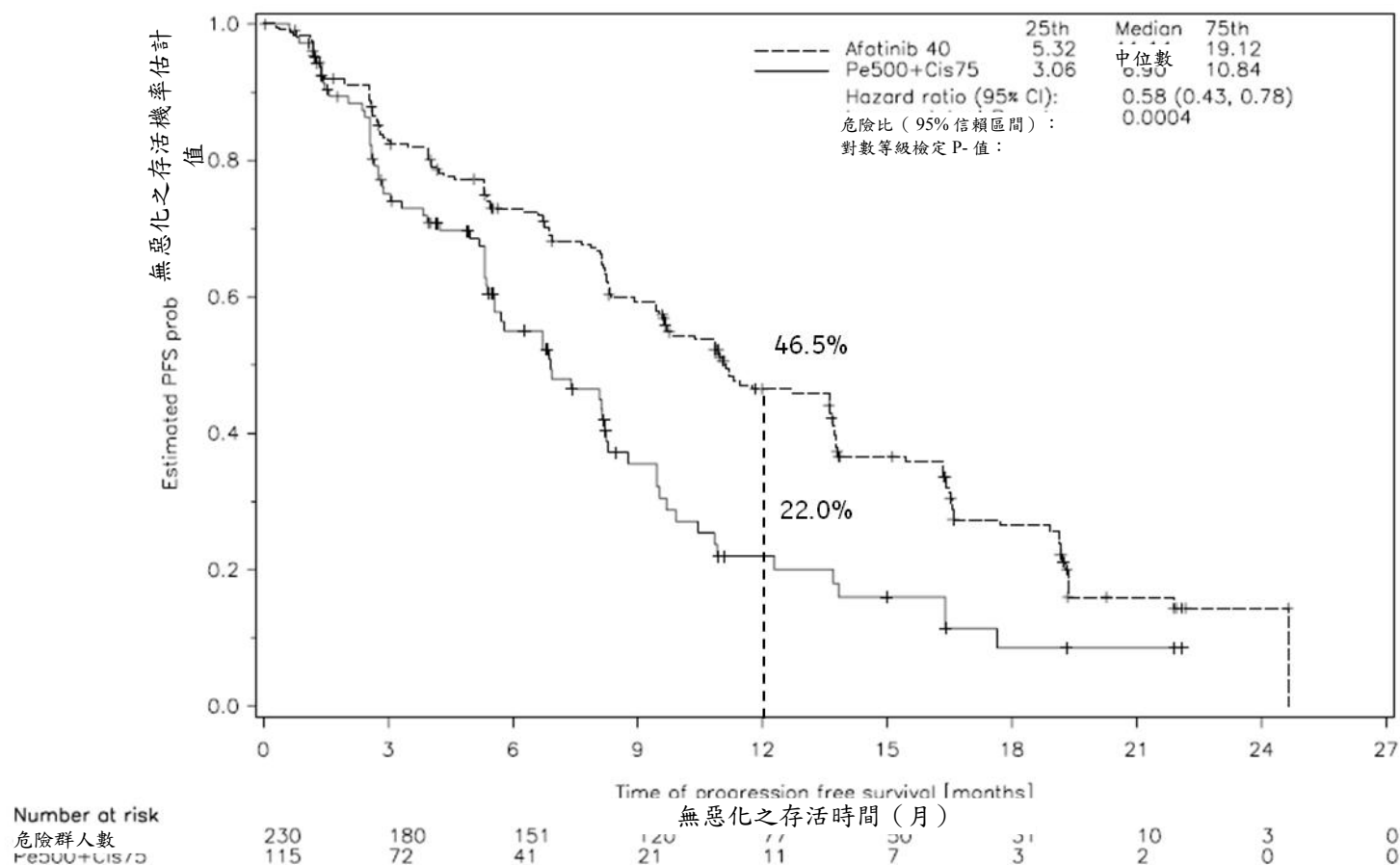


表 5 經獨立檢視之 GIOTRIF 相較於 Pemetrexed/Cisplatin 的主要療效分析結果

	GIOTRIF (n=230)	Pemetrexed/C isplatin (n=115)	危險比 (HR) / 勝算比 (OR) (95%信賴區間) p-值
PFS，整體受試族群 月數 (中位數)	11.1	6.9	HR 0.58 (0.43-0.78) 0.0004
客觀反應率 (CR+PR)	56.1%	22.6%	OR 4.66 (2.77-7.83) <0.0001
反應持續時間 月數 (中位數)	11.1	5.5	-
整體存活 (OS)² 月數 (中位數)	28.1	28.2	HR 0.91 (0.66-1.25) 0.55

¹n=308 (GIOTRIF: n=204, pemetrexed/cisplatin: n=104) ; ²2013 年 1 月更新之整體存活(OS)分析
BSC=最佳支持性照護 CR=完全反應 (complete response) ; PFS=無惡化之存活 (progression free

survival)；PR=部分反應 (partial response)；SD=病情穩定 (stable disease)。

LUX-Lung 6 試驗

LUX-Lung 6 試驗評估了 GIOTRIF 40 mg 一天一次當作第一線治療，相較於 gemcitabine/cisplatin，用於具有 EGFR 突變之 NSCLC 亞洲患者的療效與安全性。此為開放標示、隨機分組的第三期試驗，共納入 364 位患者，使用了與 LUX-Lung 3 相同的試驗設計。病患係由中央實驗室利用 TheraScreen® EGFR29 突變檢測套組進行 EGFR 突變檢測。主要評估指標 (PFS) 係由獨立檢視評估，其顯示相較於接受化療治療的病患，接受 GIOTRIF 治療者具統計顯著性的改善 (HR=0.28, $p<0.0001$, PFS 中位數於 GIOTRIF 組為 11.0 個月，gemcitabine/cisplatin 組則為 5.6 個月)。客觀反應率 (66.9% vs. 23.0%, $p<0.0001$) 在 GIOTRIF 組明顯較高。在 PFS 主要分析完成時，依據 43 % 事件分析之整體存活 OS 結果顯示 HR=0.95, $p=0.7593$, OS 中位數於 GIOTRIF 組為 22.1 個月，gemcitabine/cisplatin 組則為 22.2 個月。

14.2 先前曾接受 EGFR-TKI 治療之 NSCLC 患者

LUX-Lung 1 試驗

在一項全球性、雙盲、以安慰劑對照的第二 b/三期試驗中，針對先前曾接受 1 或 2 線化療治療且於 EGFR-TKI (gefitinib 或 erlotinib) 治療後疾病惡化的局部晚期或轉移性 NSCLC 患者，評估 GIOTRIF 的療效與安全性。此項試驗總共收錄 585 位病患，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)。因為受試病患先前皆須曾經接受 EGFR-TKI 治療至少 12 週，受試族群中具有 EGFR 突變的病患比例因而增高。

此項試驗的主要評估指標為整體存活時間 (OS)，次要評估指標為無惡化之存活時間 (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患中，59% 為女性，年齡中位數為 61 歲，92% 的基準點 ECOG 生活功能狀態為 0 或 1，33% 為白人，66% 為亞洲人。所有的病患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 治療的病患，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%) 病患符合後天性 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) / 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)。

療效評估結果總結於表 6。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具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 (無惡化之存活時間 [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 6 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 +	安慰劑 +	危險比 (HR) / 勝算比 (OR)

	BSC	BSC	(95%信賴區間) p-值
病患人數	390	195	-
OS¹ 月數 (中位數) 358 例事件	10.8	12.0	HR 1.08 (0.86-1.35) 0.7428
PFS² 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)²	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依據獨立檢視。

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

16 供應／儲存與操作方式

GIOTRIF 錠劑以如下形式供應：

50 mg：深藍色、橢圓形、兩面凸出的膜衣錠劑，一側壓印有「T50」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

40 mg：淺藍色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一側壓印有「T40」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

30 mg：深藍色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一側壓印有「T30」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

20 mg：白色至淡黃色、圓形、兩面凸出、斜緣的膜衣錠劑，一側壓印有「T20」字樣，另一側壓印有百靈佳殷格翰公司標誌。

鋁箔盒裝。

有效期間或保存期限：3 年。

儲存

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。

請存放於兒童不可觸及之處！

製造廠/廠址

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

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓
IT5562AH022012