

賀儷安™ 膜衣錠 40毫克  
NERLYNX® (neratinib) tablet 40 mg

## 1 適應症與用法

### 1.1 早期乳癌的強化輔助性治療

NERLYNX 單一療法，適用於患有人類表皮生長因子受體 2 (HER2)陽性之早期乳癌成人病人，作為在含 trastuzumab 輔助性療法之後的強化輔助性治療[請參閱臨床試驗(14.1)]。

### 1.2 晚期或轉移性乳癌

NERLYNX 與 capecitabine 合併療法，適用於曾經接受兩種以上抗 HER2 療程治療轉移性乳癌之晚期或轉移性 HER2 陽性乳癌成人病人。[請參閱臨床試驗(14.2)]。

## 2 用法用量

### 2.1 止瀉預防治療

於最初 56 天治療期間給予止瀉預防治療，且隨第一劑 NERLYNX 展開治療[請參閱警語與注意事項(5.1)以及不良反應(6.1)]。

指示病人依表 1 所示服用 loperamide，逐漸調整 loperamide 劑量至每日 1 至 2 次排便。

表 1：Loperamide 預防治療

NERLYNX治療時間	Loperamide劑量及頻率
第1至2週(第1至14天)	4 mg，每日三次
第3至8週(第15至56天)	4 mg，每日兩次
第9至52週(第57至365天)	4 mg，視需要(不超過每日16 mg)；調整劑量，以達到每日1-2次排便

若接受預防治療仍發生腹瀉，應視臨床狀況以額外的止瀉藥、液體和電解質補充等進行治療。NERLYNX 劑量也可能需要中斷和調降以處置腹瀉[請參閱用法用量(2.3)]。

### 2.2 建議劑量與排程

#### 早期乳癌的強化輔助性治療

NERLYNX的建議劑量為每日一次，口服240 mg (六錠)，隨餐服用，持續治療直至疾病復發或為期最長1年。

#### 晚期或轉移性乳癌

NERLYNX 的建議劑量為在 21 天週期的第 1-21 天，每日一次，口服 240 mg (六錠)，隨餐服用；並在 21 天週期的 1-14 天口服 capecitabine (750 mg/m<sup>2</sup>，每日兩次)，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。

指示病人每天於大約相同的時間服用 NERLYNX。NERLYNX 錠劑應完整吞服(不應咀嚼、咬斷或切斷後吞服)。

若病人忘記用藥，請勿補上遺漏的劑量，並指示病人繼續按照下一劑排定的每日劑量服用 NERLYNX。

## 2.3 劑量調整

### 因不良反應而調整劑量

建議依據個人安全性與耐受性調整 NERLYNX 劑量。部分不良反應的處置可能需要中斷用藥和/或調降劑量，如表 2 至表 7 所示。對於不良反應未能恢復至第 0 至 1 級或基準值的病人、因毒性導致治療延遲>3 週的病人、或無法耐受每日 120 mg 的病人，應停止 NERLYNX 治療。於其他臨床狀況中，可能視臨床需要進行劑量調整(例如：無法耐受毒性、持續的第 2 級不良反應等)。

NERLYNX 與 capecitabine 併用時，請參考 capecitabine 仿單，以了解 capecitabine 的劑量調整。

**表 2：因不良反應而調整 NERLYNX 之劑量 (NERLYNX 單一療法)**

劑量等級	NERLYNX 劑量
建議起始劑量	每日 240 mg (40 mg 六錠)
第一次調降劑量	每日 200 mg (40 mg 五錠)
第二次調降劑量	每日 160 mg (40 mg 四錠)
第三次調降劑量	每日 120 mg (40 mg 三錠)

**表 3：因不良反應而調整 NERLYNX 之劑量 (NERLYNX 與 capecitabine 合併療法)**

劑量等級	NERLYNX 劑量
建議起始劑量	每日 240 mg (40 mg 六錠)
第一次調降劑量	每日 160 mg (40 mg 四錠)
第二次調降劑量	每日 120 mg (40 mg 三錠)

表 4：NERLYNX 劑量調整與處置—一般毒性\*

毒性嚴重程度 <sup>†</sup>	處置
第3級	暫停NERLYNX治療直到停止治療後3週內恢復至≤第1級或基準值。接著以下一個較低的劑量恢復NERLYNX治療(表2)。
第4級	永久停止NERLYNX治療。

\* 腹瀉與肝毒性的處置請參考下方表5、表6和表7

<sup>†</sup> 依常見不良事件評價標準(CTCAE)第4.0版

### 因腹瀉而調整劑量

腹瀉時調整 NERLYNX 劑量的準則如表 5 和表 6 所示。處置腹瀉可能需要使用止瀉藥、改變飲食、補充液體和電解質、並視臨床需要適當調整 NERLYNX 劑量。

表 5：因腹瀉而調整 NERLYNX 之劑量 (NERLYNX 單一療法)

腹瀉嚴重程度*	處置
<ul style="list-style-type: none"> <li>第1級腹瀉[相較基準值每天增加&lt; 4次排便]</li> <li>第2級腹瀉[相較基準值每天增加4至6次排便]，持續≤5天</li> <li>第3級腹瀉[相較基準值每天增加≥ 7次排便；出現需住院治療的腹瀉；日常生活自我照護能力受限]，持續≤2天</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>調整止瀉治療</li> <li>調整飲食</li> <li>應維持約2 L的液體攝取量以避免脫水</li> <li>一旦事件緩解至≤第1級或基準值，後續每次NERLYNX投藥須合併使用loperamide 4 mg。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>具有併發特徵的任何等級<sup>†</sup></li> <li>第2級腹瀉持續5天以上<sup>‡</sup></li> <li>第3級腹瀉持續2天以上<sup>‡</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>中斷NERLYNX治療</li> <li>調整飲食</li> <li>應維持約2 L的液體攝取量以避免脫水</li> <li>若腹瀉於1週以內緩解至第0至1級，則以相同劑量繼續NERLYNX治療</li> <li>若腹瀉持續超過1週才緩解至第0至1級，則降低劑量繼續NERLYNX治療(請參閱表2)</li> <li>一旦事件緩解至≤第1級或基準值，後續每次NERLYNX投藥須合併使用loperamide 4 mg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>第4級腹瀉[危及生命；出現須緊急介入治療的表徵]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>永久停止NERLYNX治療</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>在每天120 mg的NERLYNX劑量時，腹瀉復發至第2級以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>永久停止NERLYNX治療</li> </ul>

\* 依常見不良事件評價標準(CTCAE)第4.0版

<sup>†</sup> 併發特徵包括脫水、發燒、低血壓、腎衰竭或者第3或4級嗜中性白血球減少症

<sup>‡</sup> 儘管已接受最適醫學療法的治療

表 6：因腹瀉而調整 Nerlynx 與 Capecitabine 劑量(NERLYNX 與 capecitabine 合併療法)

腹瀉嚴重程度*	處置
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 1 級腹瀉[相較基準值每天增加&lt; 4 次排便]</li> <li>● 第 2 級腹瀉[相較基準值每天增加 4 至 6 次排便]，持續≤5 天</li> <li>● 第 3 級腹瀉：[相較基準值每天增加≥7 次排便；失禁；出現住院指徵；日常生活自我照護能力受限]，持續≤2 天</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 調整止瀉治療</li> <li>● 持續使用全劑量的 NERLYNX 和 capecitabine</li> <li>● 調整飲食</li> <li>● 每天應維持約 2L 的液體攝取量以避免脫水</li> <li>● 一旦事件緩解至≤第 1 級或基準值，後續每次 NERLYNX 投藥須合併使用 loperamide 4 mg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 持續且無法耐受的 第 2 級腹瀉:持續&gt; 5 天</li> <li>● 第 3 級腹瀉持續&gt; 2 天</li> <li>● 第 4 級腹瀉[危及生命；出現須緊急介入治療的表徵]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 調整止瀉治療</li> <li>● 暫停 NERLYNX 和 capecitabine，直到恢復至≤第 1 級或基準值</li> <li>● 調整飲食</li> <li>● 需要時，應維持每天約 2 L 的液體攝入量(靜脈輸注)</li> <li>● 若於停止治療後： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤1 週內恢復，則可恢復使用相同劑量的 NERLYNX 和 capecitabine</li> <li>○ 1-3 週內恢復，需將 NERLYNX 劑量降低至 160 mg，並維持相同劑量的 capecitabine</li> </ul> </li> <li>● 若再次發生腹瀉，而 NERLYNX 劑量未曾降低，則將 NERLYNX 劑量降低至 160 mg (維持相同劑量的 capecitabine)。若已降低 NERLYNX 的劑量，則降低 capecitabine 的劑量至 550 mg/m<sup>2</sup>，每日兩次<sup>a</sup> (維持相同劑量的 NERLYNX)</li> <li>● 若發生後續事件，則以輪替的方式降低 NERLYNX 或 capecitabine 的劑量至下一個劑量等級(例如，若先前已降低 NERLYNX 的劑量，則調降 capecitabine 的劑量至 375 mg/m<sup>2</sup>，每日兩次<sup>a</sup>；若先前已降低 capecitabine 的劑量，則調降 NERLYNX 的劑量至 120 mg)</li> <li>● 一旦事件緩解至≤第 1 級或基準值，後續每次 NERLYNX 投藥須合併使用 loperamide 4 mg</li> </ul>

縮寫：L：公升

\* 美國}國家癌症研究院(NCI)常見不良事件評估標準(CTCAE)第 4.0 版

<sup>a</sup> 由於 capecitabine 以 150 mg 或 500 mg 錠劑形式提供，因此建議將 capecitabine 的劑量四捨五入減至最接近 500 mg 或每天兩次為 150 mg 倍數的劑量。若病人的體表面積> 2.0，則 capecitabine mg/m<sup>2</sup> 劑量可採用試驗中心的標準治療劑量。

### 因肝功能不全而調整劑量

重度肝功能不全(Child Pugh C 級)的病人須降低 NERLYNX 的起始劑量至 80 mg。對於輕度至中度肝功能不全(Child Pugh A 或 B 級)的病人，未建議調整劑量[請參閱特殊族群使用(8.6)以及臨床藥理學(12.3)]。

### 因肝毒性而調整劑量

出現肝毒性時 NERLYNX 的劑量調整準則如表 5 所示。發生≥第 3 級腹瀉需要靜脈(IV)輸注液體治療或出現肝毒性之任何徵兆或症狀(如：疲倦惡化、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發燒、皮疹或嗜酸性白血球增多症)的病人，應評估其肝功能檢測值是否有變化。肝毒性評估時也應收集分離膽紅素與凝血酶原時間[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

表 7：因肝毒性而調整劑量

肝毒性嚴重程度*	處置
<ul style="list-style-type: none"><li>第 3 級 ALT 或 AST (&gt; 5 至 20 倍正常值上限 [ULN])</li><li>或</li><li>第 3 級膽紅素(&gt; 3 至 10 倍 ULN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>暫停 NERLYNX 治療直到恢復至≤第 1 級</li><li>評估其他因素</li><li>若 3 週內恢復至≤第 1 級，則以下一個較低劑量恢復 NERLYNX 治療。若降低一次劑量後再次發生第 3 級 ALT 或 AST，或膽紅素升高，則須永久停止 NERLYNX 治療</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>第 4 級 ALT 或 AST (&gt; 20 倍 ULN)</li><li>或</li><li>第 4 級膽紅素(&gt; 10 倍 ULN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>永久停止 NERLYNX 治療</li><li>評估其他因素</li></ul>

ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天門冬胺酸轉胺酶；ULN = 正常值上限

\* 依常見不良事件評價標準(CTCAE)第 4.0 版

### 併用降胃酸藥物

質子泵抑制劑(PPI)：避免與 NERLYNX 併用[請參閱藥物交互作用(7.1)]。

H<sub>2</sub> 受體拮抗劑：於下一劑 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑至少 2 小時前或 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑用藥 10 小時後服用 NERLYNX [請參閱藥物交互作用(7.1)]。

制酸劑：制酸劑用藥後與 NERLYNX 給藥間隔 3 小時[請參閱藥物交互作用(7.1)]。

## 3 劑型與劑量

錠劑：40 mg neratinib (等同於 48.31 mg 的 neratinib maleate)。

紅色、橢圓形膜衣錠，一側壓有『W104』而另一側平滑無刻痕。

## 4 禁忌

無。

## 5 警語與注意事項

## 5.1 腹瀉

NERLYNX 治療期間曾發生重度腹瀉與後遺症(如：脫水、低血壓與腎衰竭)。ExteNET (一項隨機分配、安慰劑對照試驗)中接受 NERLYNX 強化輔助治療的病人，有 95% 的病人發生腹瀉(此試驗中並未強制給予預防性止瀉藥物)。在 NERLYNX 組中，40% 的病人發生第 3 級腹瀉，0.1% 的病人發生第 4 級腹瀉。大多數病人(93%)於治療第一個月發生腹瀉，首次發生 $\geq$ 第 3 級腹瀉的時間中位數為 8 天(全距 1 至 350)，而 $\geq$ 第 3 級腹瀉的累積期間中位數為 5 天(全距 1 至 139) [請參閱不良反應(6.1)]。

NALA 試驗(一項隨機分配、安慰劑對照試驗)中，以 NERLYNX 加上 capecitabine 治療轉移性乳癌的病人，有 83% 發生腹瀉(此試驗中需於第一個 21 天週期給予預防性止瀉藥物)。大多數病人(70%)於治療第一個 21 天週期發生腹瀉，首次發生 $\geq$ 第 3 級腹瀉的時間中位數為 11 天(全距 2 至 728)，而 $\geq$ 第 3 級腹瀉的累積期間中位數為 3 天(全距 1 至 21)。NERLYNX 合併 capecitabine 治療組中，有 24% 的病人發生第 3 級腹瀉 [請參閱不良反應(6.1)]。

止瀉預防治療顯示可降低腹瀉的發生率與嚴重程度。指示病人自第一劑 NERLYNX 治療開始，應同時使用 loperamide 作為止瀉預防治療，並於最初 56 天期間持續使用；在第 56 天後，調整 loperamide 的劑量達每天 1-2 次排便，以 loperamide 劑量不超過每日 16 mg 為限 [請參閱用法用量(2.1)]。視臨床需要，除使用 loperamide 以外，可考慮增加其他止瀉藥物 [請參閱不良反應(6.1)]。

監測病人是否發生腹瀉，並視需要使用其他止瀉藥治療。當發生重度腹瀉伴隨脫水時，視需要給予液體和電解質、中斷 NERLYNX 治療，並降低後續 NERLYNX 劑量 [請參閱用法用量(2.3)]。視臨床需要，進行糞便培養以排除第 3 或 4 級腹瀉或具有併發特徵(脫水、發燒、嗜中性白血球減少症)之任何等級腹瀉病人併有感染的可能。

## 5.2 肝毒性

NERLYNX 治療曾發生相關的肝毒性，其特徵為肝臟酵素升高。在 ExteNET 試驗中，10% 的病人發生丙胺酸轉胺酶(ALT)升高 $\geq$ 2 倍 ULN、5% 的病人發生天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高 $\geq$ 2 倍 ULN，並有 1.7% 的病人發生 AST 或 ALT 升高 $>$ 5 倍 ULN ( $\geq$ 第 3 級)。肝毒性或肝臟轉胺酶升高導致 1.7% 的 NERLYNX 治療病人停用藥物。

在 NALA 試驗中，接受 NERLYNX 和 capecitabine 治療的病人中，有 7% 的病人 ALT 或 AST  $>$  3 倍 ULN，有 2% 的病人 ALT 或 AST  $>$  5 倍 ULN，有 7% 的病人膽紅素  $>$  1.5 倍 ULN，有 1.3% 的病人膽紅素  $>$  3 倍 ULN。肝毒性或肝臟轉胺酶升高導致 0.3% 接受 NERLYNX 和 capecitabine 治療的病人停用藥物。

病人的總膽紅素、AST、ALT 與鹼性磷酸酶(ALP)應於開始 NERLYNX 治療前以及治療最初 3 個月中至少每個月監測，之後則以每 3 個月一次的頻率監測，並視臨床表徵額外進行監測，對於肝功能不全的病人可能須更密切的監測，並謹慎用藥。對於發生第 3 級腹瀉或肝毒性之任何徵兆或症狀(如疲倦惡化、噁心、嘔吐、右上腹疼痛或壓痛、發燒、皮疹或嗜酸性白血球增多症)的病人，亦應進行這些檢測 [請參閱用法用量(2.3)以及不良反應(6.1)]。

## 5.3 胚胎-胎兒毒性

根據動物試驗的發現及其作用機轉，NERLYNX 投予懷孕女性時可能對胎兒造成傷害。在動物生殖試驗中，在器官發生期間(organogenesis)對懷孕兔子投予 neratinib，在動物母體曝藥量(以曲線下面積 AUC 評估)約為接受建議劑量之病人曝藥量(曲線下面積 AUC 評估)的 0.2 倍劑量下，觀察到 neratinib 導致兔子發生流產、胚胎-胎兒死亡與胎兒異常。應告知懷孕女性 NERLYNX 對於胎兒的潛在風險，並指示

具生育能力的女性於治療期間以及最後一劑藥物後至少 1 個月內使用有效的避孕措施。[請參閱特殊族群使用(8.1, 8.3)以及臨床藥理學(12.1)]。

## 6 不良反應

下列臨床顯著的不良反應列於仿單他處：

- 腹瀉[請參閱警語與注意事項(5.1)]
- 肝毒性[請參閱警語與注意事項(5.2)]

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗執行的條件差異極大，在一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能與另一種藥物之臨床試驗中的發生率直接比較，且可能無法反映出實務中觀察到的發生率。

#### 早期乳癌的強化輔助性治療

##### ExteNET 試驗

下述資料反映了 NERLYNX 作為 ExteNET 中單一藥物使用的安全性資料。ExteNET 試驗為一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，受試者為完成含 trastuzumab 療法之輔助性治療後 2 年內的 HER2 陽性早期乳癌女性，試驗中接受 NERLYNX 治療的受試者並無接受止瀉藥預防治療。病人接受 NERLYNX 治療，每日一次，隨餐口服 240 mg，持續至疾病復發或為期最長一年。NERLYNX 組的治療期中位數為 11.6 個月，安慰劑組則為 11.8 個月。受試者年齡中位數為 52 歲(60% ≥ 50 歲，12% ≥ 65 歲)；81% 受試者為高加索人、3% 為黑人或非裔美國人、14% 為亞洲人及 3% 為其他人種。一共有 1408 位病人接受 NERLYNX 治療。

接受 NERLYNX 治療的病人有 31% 因任何等級的不良反應而調降 NERLYNX 劑量，相較之下接受安慰劑治療的病人則為 2.6%。有 28% 的 NERLYNX 治療病人通報因任何不良反應而永久停止治療，最常導致停止治療的不良反應為腹瀉，佔 NERLYNX 治療病人的 17%。

最常見的不良反應(≥5%)為：腹瀉、噁心、腹痛、疲倦、嘔吐、皮疹、口腔炎、食慾減退、肌肉痙攣、消化不良、AST 或 ALT 升高、指甲疾患、皮膚乾、腹脹、鼻出血、體重減輕與泌尿道感染。最常通報的第 3 或 4 級不良反應為：腹瀉、嘔吐、噁心與腹痛。

NERLYNX 組發生嚴重不良反應包括：腹瀉(1.6%)、嘔吐(0.9%)、脫水(0.6%)、蜂窩性組織炎(0.4%)、腎衰竭(0.4%)、丹毒(0.4%；erysipelas)、ALT 升高(0.3%)、AST 升高(0.3%)、噁心(0.3%)、疲倦(0.2%) 與腹痛(0.2%)。

表 8 彙整 ExteNET 試驗中的不良反應。

表 8：ExteNET 試驗中，≥2% 的 NERLYNX 治療病人通報的不良反應

系統器官分類 (常用術語)	NERLYNX n = 1408			安慰劑 n = 1408		
	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)
胃腸疾患						
腹瀉	95	40	0.1	35	2	0

噁心	43	2	0	22	0.1	0
腹痛*	36	2	0	15	0.4	0
嘔吐	26	3	0	8	0.4	0
口腔炎†	14	0.6	0	6	0.1	0
消化不良	10	0.4	0	4	0	0
腹脹	5	0.3	0	3	0	0
口乾	3	0.1	0	2	0	0
<b>全身性與投藥部位症狀</b>						
疲倦	27	2	0	20	0.4	0
<b>肝膽疾患</b>						
丙胺酸轉胺酶升高	9	1	0.2	3	0.2	0
天冬胺酸轉胺酶升高	7	0.5	0.2	3	0.3	0
<b>感染</b>						
尿道感染	5	0.1	0	2	0	0
<b>檢驗值</b>						
體重減輕	5	0.1	0	0.5	0	0
<b>代謝與營養障礙</b>						
食慾減退	12	0.2	0	3	0	0
脫水	4	0.9	0.1	0.4	0.1	0
<b>肌肉骨骼與結締組織疾病</b>						
肌肉痙攣	11	0.1	0	3	0.1	0
<b>呼吸道、胸廓及縱隔疾病</b>						
鼻出血	5	0	0	1	0.1	0
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>						
皮疹‡	18	0.6	0	9	0	0
皮膚乾燥	6	0	0	2	0	0
指甲疾患§	8	0.3	0	2	0	0
皮膚龜裂	2	0.1	0	0.1	0	0

\* 包括腹痛、上腹痛與下腹痛

† 包括口腔炎、口瘡性口腔炎、口腔潰瘍、口腔黏膜水泡、黏膜發炎、口咽部疼痛、口腔疼痛、舌痛、舌炎與唇炎

‡ 包括皮疹、紅斑性皮疹、濾泡性皮疹、全身性皮疹、搔癢性皮疹、膿皰性皮疹、斑丘疹、丘疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎與毒性皮膚疹

§ 包括指甲疾患、甲溝炎、甲狀腺腫、指甲變色、指甲毒性、指甲生長異常與指甲營養不良

### **晚期或轉移性乳癌**

#### **NALA 試驗**

下述資料反映 NALA 試驗中 NERLYNX 加上 capecitabine 的安全性資料。NALA 為一項針對有或無腦轉移的 HER2+轉移性乳癌病人進行之隨機分配、多中心、多國、開放性、活性對照試驗，這些病人在轉移情況下曾經接受二種以上抗 HER2 療程治療。



病人在 21 天週期的第 1-21 天，每日一次，口服 NERLYNX 240 mg，並在 21 天週期的 1-14 天併用 capecitabine (每日兩次，口服 750 mg/m<sup>2</sup>)，或在 21 天週期的第 1-21 天，每日一次，口服 lapatinib 1250 mg，並在 21 天週期的 1-14 天併用 capecitabine (每日兩次，口服 1000 mg/m<sup>2</sup>)，直至疾病惡化。NERLYNX 加上 capecitabine 組的治療期中位數為 5.7 個月，lapatinib 加上 capecitabine 組則為 4.4 個月。

接受 NERLYNX 加上 capecitabine 治療的病人中，有 10% 的病人因任何等級的不良反應而調降 NERLYNX 劑量，有 14% 的病人通報因任何不良反應而永久停止治療。導致 NERLYNX 加上 capecitabine 治療的病人停止治療的最常見不良反應為嘔吐(3.6%)、腹瀉(2.6%)、噁心(2.6%)和肢端紅腫症(2.3%)。

NERLYNX 加上 capecitabine 組中任何級別(≥5%)的最常見不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐、食慾減退、便秘、疲勞/虛弱、體重減輕、頭暈、背痛、關節痛、泌尿道感染、上呼吸道感染、腹脹、腎功能不全和肌肉痙攣。最常通報的第 3 或 4 級不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐、疲勞和食慾減退。

NERLYNX 加上 capecitabine 組的嚴重不良反應≥2%，其中包括腹瀉(7%)、嘔吐(3%)、噁心(2.3%)和急性腎損傷(2.3%)。

表 9 彙整 NALA 試驗中的不良反應。

表 9：NALA 試驗中≥2%的 NERLYNX 治療病人通報的不良反應

系統器官分類 (常用術語)	NERLYNX 加上 capecitabine n=303			Lapatinib 加上 capecitabine n=311		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
<b>胃腸疾患</b>						
腹瀉	83	25	0	66	13	0
噁心	53	4.3	0	42	2.9	0
嘔吐	46	4	0	31	1.9	0
便秘	31	1	0	13	0	0
腹脹	8	0.3	0	3.2	0.6	0
<b>全身性障礙與投藥部位症狀</b>						
疲勞/虛弱	45	6	0	40	4.5	0
全身無力	4.3	0	0	2.3	0.3	0
類流感疾病	4	0	0	1.3	0	0
<b>感染與寄生</b>						
泌尿道感染	9	0.7	0	4.2	0.6	0
上呼吸道感染	8	0.3	0	4.5	0.3	0
<b>代謝與營養障礙</b>						

食慾減退	35	2.6	0	22	2.3	0
<b>肌肉骨骼與結締組織疾病</b>						
背痛	10	0.3	0	8	0.3	0
關節痛	10	0	0	6	1	0
肌肉痙攣	5	0	0	1.9	0	0
<b>神經系統疾病</b>						
暈眩	14	0.3	0	10	0.6	0
<b>腎臟與泌尿疾病</b>						
腎功能不全*	7	2	0.3	1	0	0.3
排尿困難	4.6	0	0	1.9	0	0
<b>檢驗值</b>						
體重減少	20	0.3	0	13	0.6	0

\* 腎功能不全包括急性腎損傷、血中肌酸酐升高、腎功能衰竭和腎功能不全

## CONTROL 試驗

CONTROL (NCT02400476) 試驗是一項多中心、開放性、多世代(cohort)的試驗，評估以 neratinib 每日 240 mg 治療(為期最多一年)並接受 loperamide 預防治療之 HER2 陽性早期乳癌病人，併用與無併用額外的止瀉治療。所有病人均接受 loperamide 4 mg 的起始劑量，接著於第 1-14 天服用 loperamide 4 mg 每日三次，第 15-56 天服用 loperamide 4 mg 每日兩次，後續於為期一年的 neratinib 治療期中，視需要服用 loperamide [請參閱用法用量(2.1)]。其中一個世代的病人於第 1 個治療週期(第 1-28 天)，除了 loperamide 之外另接受 budesonide 9 mg 每日一次。期中分析顯示，所有等級腹瀉的發生率，於單獨接受 loperamide 之病人(n=109)為 78%，相較之下於接受 budesonide 及 loperamide 之病人(n=64)為 86%；第二級腹瀉的發生率分別為 25% 及 33%；第三級腹瀉的發生率分別為 32% 及 28%。因腹瀉而中止治療的病人，於單獨接受 loperamide 之病人為 18%，相較之下於接受 loperamide 及 budesonide 之病人為 11%。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 其他藥物對NERLYNX的影響

表 10 涵蓋影響 neratinib 藥動學的藥物交互作用。

表 10：影響 Neratinib 的藥物交互作用

降胃酸藥物	
臨床影響	NERLYNX 與質子泵抑制劑、H <sub>2</sub> 受體拮抗劑或制酸劑併用可能降低neratinib 的血漿濃度。降低neratinib 的曲線下面積(AUC)可能使NERLYNX 活性下降。Lansoprazole (質子泵抑制劑[PPI])導致neratinib 的C <sub>max</sub> 下降71%而曲線下面積(AUC)下降65% [請參閱臨床藥理學(12.3)]。
預防或處置	• PPI 避免併用[請參閱用法用量(2.3)]。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>H<sub>2</sub>受體拮抗劑</li> <li>制酸劑</li> </ul>	<p>於下一劑H<sub>2</sub>受體拮抗劑至少2小時前或H<sub>2</sub>受體拮抗劑用藥10小時後服用NERLYNX [請參閱用法用量(2.3)]。</p> <p>制酸劑用藥後與NERLYNX給藥間隔3小時[請參閱用法用量(2.3)]。</p>
<b>強效CYP3A4抑制劑</b>		
臨床影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>NERLYNX與強效CYP3A4抑制劑(ketoconazole)併用使neratinib C<sub>max</sub>升高221%而曲線下面積(AUC)升高381% [請參閱臨床藥理學(12.3)]。</li> <li>NERLYNX與其他強效CYP3A4抑制劑併用可能提高neratinib的濃度。</li> <li>Neratinib濃度提高可能使毒性風險升高。</li> </ul>	
預防或處置	避免併用NERLYNX與強效CYP3A4抑制劑。	
<b>中效CYP3A4和P-gp雙重抑制劑</b>		
臨床影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>模擬NERLYNX與中效CYP3A4和P-gp雙重抑制劑(verapamil)併用，顯示neratinib的C<sub>max</sub>和曲線下面積(AUC)可能分別升高203%和299% [請參閱臨床藥理學(12.3)]。</li> <li>NERLYNX與其他中效CYP3A4和P-gp雙重抑制劑併用可能提高neratinib的濃度。</li> <li>Neratinib濃度提高可能使毒性風險升高。</li> </ul>	
預防或處置	避免同時使用NERLYNX和其他中效CYP3A4和P-gp雙重抑制劑。	
<b>強效或中效CYP3A4誘導劑</b>		
臨床影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>併用NERLYNX與強效CYP3A4誘導劑(rifampin)使neratinib C<sub>max</sub>降低76%而曲線下面積(AUC)降低87% [請參閱臨床藥理學(12.3)]。</li> <li>併用NERLYNX與其他強效或中效CYP3A4誘導劑可能降低NERLYNX的濃度。</li> <li>降低neratinib的曲線下面積(AUC)可能使NERLYNX活性下降。</li> </ul>	
預防或處置	避免併用NERLYNX與強效或中效CYP3A4誘導劑。	

AUC=Area Under Curve; C<sub>max</sub>=Maximum Concentration

\*這些範例可作為指南，但不應視為所有可能符合此分類之藥物的完整列表。健康照護提供者應參考適當文獻以獲得全面的資訊。

#### P-gp抑制劑/誘導劑

因體外試驗顯示neratinib為P-gp受質，併用P-gp抑制劑/誘導劑之藥物可能會影響neratinib的體內曝藥量，因此應避免併用。若無法避免併用時，請謹慎使用並考慮調整劑量。

## 7.2 NERLYNX對其他藥物的影響

### P糖蛋白(P-gp)受質

併用 NERLYNX 與 digoxin (一種 P-gp 受質)會提高 digoxin 的濃度[請參閱臨床藥理學(12.3)]。Digoxin 的濃度提高可能導致不良反應(包括心臟毒性)的風險升高。請參考 digoxin 仿單資訊中考量藥物交互作用的劑量調整建議資訊。NERLYNX 可能會抑制其他 P-gp 受質(例如：dabigatran、fexofenadine)的運輸。

### Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)受質

體外試驗研究顯示，NERLYNX 可能會中度抑制 BCRP。NERLYNX 並無執行與 BCRP 受質之臨床試

驗。以 BCRP 抑制劑(例如 rosuvastatin 及 sulfasalazine)治療之病人應被密切監測。

## 8 特殊族群使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

根據動物試驗的發現及其作用機轉，NERLYNX 投予懷孕女性時可能對胎兒造成傷害[請參閱臨床藥理學(12.1)]。

目前並無 NERLYNX 用於懷孕女性的資料可得知藥物相關風險。在動物生殖試驗中，在器官發生期間(organogenesis)對懷孕兔子投予 neratinib，在動物母體曝藥量(曲線下面積)約為接受建議劑量之病人的 0.2 倍之下，neratinib 導致兔子發生流產、胚胎-胎兒死亡與胎兒異常(請參閱試驗資料)。應告知懷孕女性有關 NERLYNX 對於胎兒的潛在風險。

針對適應症族群，其重大先天缺陷與流產的背景風險目前不明。然而，在美國的一般族群中，臨床認知懷孕的重大先天缺陷背景風險為 2% 至 4%，而流產則為 15% 至 20%。

#### 試驗資料

##### 動物資料

在一項針對雌性大鼠的生殖力與早期胚胎發育試驗中，neratinib 口服投予共 15 天(從交配前到懷孕第 7 天)，在高達 12 mg/kg/day 而出現母體毒性的劑量下，並未導致胚胎毒性。大鼠 12 mg/kg/day 的劑量以  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算約為病人最大建議劑量 240 mg/day 的 0.5 倍。

在一項針對大鼠的胚胎-胎兒發育試驗中，懷孕動物於器官發生期間接受高達 15 mg/kg/day 的 neratinib 口服劑量。並未觀察到對胚胎-胎兒發生或存活的影响。在 15 mg/kg/day 劑量(約為接受最大建議劑量 240 mg/day 的病人曝藥量(曲線下面積)的 0.6 倍下)即有明顯的母體毒性。

在一項針對兔子的胚胎-胎兒發育試驗中，懷孕動物於器官發生期間接受高達 9 mg/kg/day 的 neratinib 口服劑量。投予劑量  $\geq 6$  mg/kg/day 的 neratinib 導致母體毒性、流產與胚胎-胎兒死亡(再吸收增加)。在  $\geq 3$  mg/kg/day 的劑量下，neratinib 投藥導致胎兒整體外觀(gross external)(圓頂頭)、軟組織(腦室擴張及室間隔缺損)與骨骼(畸形前囟門及前囟門和/或後囟門擴大)異常的發生率升高。兔子 6 mg/kg/day 和 9 mg/kg/day 劑量下的藥物曝藥量( $\text{AUC}_{(0-1)}$ )分別約為接受最大建議劑量 240 mg/day 病人曝藥量(曲線下面積  $\text{AUC}$ )的 0.5 和 0.8 倍。

在一項針對大鼠的周產期和產後發育試驗中，從妊娠期第 7 天到哺乳期第 20 天口服投予  $\geq 10$  mg/kg/day 劑量(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算約為病人最大建議劑量 240 mg/day 的 0.4 倍)的 neratinib 導致母體毒性，包括：體重減輕、體重增加與食物消耗。在  $\geq 5$  mg/kg/day 的母體劑量(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算約為病人最大建議劑量 240 mg/day 的 0.2 倍)下，在雄性子代中觀察到對長期記憶的影響。

### 8.2 哺乳

#### 風險摘要

關於 neratinib 或其代謝物出現在人類乳汁中，或其對哺乳中嬰兒或乳汁產生的影響，目前並無相關資料。由於哺乳中嬰兒可能因 NERLYNX 而發生嚴重不良反應，應指示哺乳女性在服用 NERLYNX 期間以及最後一劑藥物後至少 1 個月內不得哺乳。

### 8.3 具生育能力的女性及男性

#### 懷孕

根據動物試驗，NERLYNX 投予懷孕女性可能對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群使用(8.1)]。具生育能力的女性應於開始 NERLYNX 治療前接受懷孕檢測。

#### 避孕措施

##### 女性

根據動物試驗，NERLYNX 投予懷孕女性可能對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群使用(8.1)]。指示具生育能力的女性於 NERLYNX 治療期間以及最後一劑藥物後至少 1 個月內使用有效的避孕措施。

##### 男性

根據動物生殖試驗的發現，應指示伴侶為具生育能力女性的男性病人於治療期間以及最後一劑 NERLYNX 後 3 個月內使用有效的避孕措施[請參閱特殊族群使用(8.1)]。

### 8.4 小兒使用

尚未確立 NERLYNX 對小兒病人的安全性與療效。

### 8.5 老人使用

ExteNET 試驗中，NERLYNX 組有 1236 位病人 <65 歲，172 位病人 ≥65 歲(包括 25 位 75 歲以上病人)。≥65 歲組中因不良反應而停止 NERLYNX 治療的發生率高於 <65 歲組(分別為 45% 和 25%)，而安慰劑組則分別為 6% 和 5%。

NERLYNX 組相較於安慰劑組的嚴重不良反應發生率為 7% 和 6% (<65 歲)以及 10% 和 8% (≥65 歲)。≥65 歲組中最常通報的嚴重不良反應為嘔吐(2.3%)、腹瀉(1.7%)、腎衰竭(1.7%)與脫水(1.2%)。

NALA 試驗中，NERLYNX 加上 capecitabine 組有 242 位病人 < 65 歲，61 位病人 ≥ 65 歲(包含 12 位 75 歲以上病人)。NERLYNX 加上 capecitabine 組中 ≥ 65 歲組的病人，嚴重不良反應的發生率為 36%，< 65 歲組的發生率為 34%。≥ 65 歲組中最常通報的嚴重不良反應為腹瀉(16%)、急性腎損傷(8%)與脫水(7%)。≥ 65 歲的病人和 < 65 歲的病人之間未觀察到療效的整體差異。

### 8.6 腎功能不全

對於輕度至中度腎功能不全的病人，劑量調整並非必要。NERLYNX 並未執行過對於重度腎功能不全(包含需腎臟透析)的病人之研究。重度腎功能不全或需腎臟透析的病人並不建議使用 NERLYNX。

腎功能不全的病人若發生腹瀉，則有較高的風險發生脫水之併發症，因此這些病人應被密切監測。[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

### 8.7 肝功能不全

對於輕度至中度肝功能不全(Child Pugh A 或 B 級)的病人，並無劑量調整建議。對於重度、既有肝功能不全(Child Pugh C 級)的病人，neratinib 清除率降低以及 C<sub>max</sub> 與曲線下面積(AUC)升高，因此，重度肝功能不全的病人應降低 NERLYNX 的劑量。[請參閱用法用量(2.3)以及臨床藥理學(12.3)]。

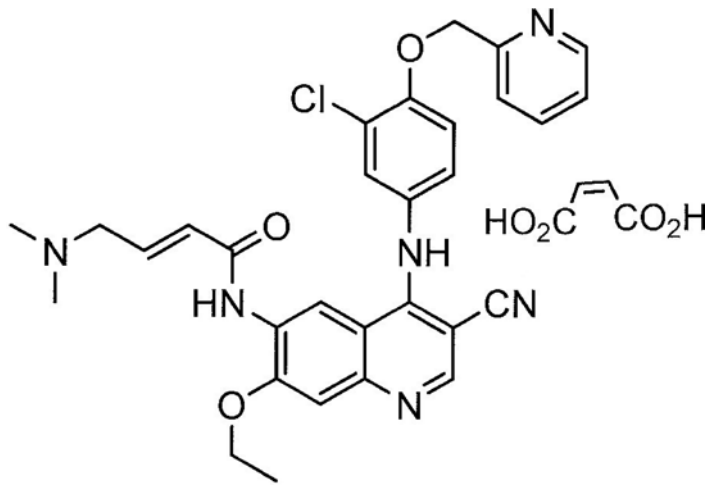
## 10 用藥過量

並無特定的解毒劑，而以透析治療 NERLYNX 過量的效益目前不明。發生藥物過量時，應暫停投藥並採取一般性的支持措施。

在臨床試驗情況中，少數病人通報藥物過量。這些病人發生的不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐與脫水。胃腸疾患(腹瀉、腹痛、噁心與嘔吐)的頻率與嚴重程度顯然與劑量相關。

## 11 說明

NERLYNX (neratinib)為口服快速釋放型膜衣錠含 40 mg 的 neratinib，相當於 48.31 mg neratinib maleate。Neratinib 為 4-anilino quinolidine 類蛋白質激酶抑制劑的一員。Neratinib maleate 的分子式為  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$ ，其分子量為 673.11 道爾頓。化學名為 (E)-N-{4-[3-chloro-4-(pyridin-2-yl methoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl}-4-(dimethylamino)but-2-enamide maleate，而結構式為：



Neratinib maleate 為類白色至黃色粉末， $pK_a$  為 7.65 和 4.66。Neratinib maleate 的溶解度隨著酸性 pH 值下 neratinib 的質子化而急劇升高。Neratinib maleate 在 pH 1.2 (32.90 mg/mL) 下略溶，而大約在 pH 5.0 以上時則不溶(0.08 mg/mL 以下)。

非活性成份：錠劑組成：膠體二氧化矽、甘露醇、結晶性纖維素、交聯普維酮、普維酮、硬脂酸鎂與純淨水。外層膜衣：紅色膜衣：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石粉、及氧化鐵紅。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

Neratinib 是一種細胞內激酶抑制劑，會與表皮生長因子受體(EGFR)、HER2 與 HER4 形成不可逆的連結。在生體外，neratinib 會降低 EGFR 與 HER2 自磷酸化、下游的 MAPK 與 AKT 訊息傳遞路徑，並證實對表現 EGFR 和/或 HER2 的癌細胞株具抗腫瘤活性。Neratinib 人體代謝物 M3、M6、M7 與 M11 在生體外會抑制 EGFR、HER2 與 HER4 的活性。在生體內，口服投予 neratinib 在腫瘤細胞株表現 HER2 與 EGFR 的小鼠異種移植模型中會抑制腫瘤生長。

### 12.2 藥物效力學

## 心臟電生理學

在一項針對 60 位健康受試者的隨機分配、安慰劑和活性對照、雙盲、單劑、交叉治療試驗中，評估 NERLYNX 對 QTc 間隔的影響。在 140% 的 NERLYNX 療效曝藥量下，對 QTc 間隔並未產生臨床相關的影響。

## **12.3 藥物動力學**

Neratinib 在 40 至 400 mg 的每日劑量遞增範圍內，表現出非線性的 PK 數據，而曲線下面積(AUC)的增加低於劑量比例。

### 吸收

Neratinib 與主要活性代謝物 M3、M6 與 M7 於口服投藥後 2 至 8 小時之間達到最高濃度。

### 食物的影響

在空腹狀態以及進食高脂食物(約 55% 脂肪、31% 碳水化合物與 14% 蛋白質)或標準早餐(約 50% 碳水化合物、35% 脂肪與 15% 蛋白質)隨餐接受 NERLYNX 240 mg 的健康志願者中，進行食物影響評估。高脂餐分別使 neratinib 的  $C_{max}$  與  $AUC_{inf}$  升高 70% (90% CI: 1.1 - 2.7) 和 120% (90% CI: 1.4 - 3.5)。標準早餐分別使  $C_{max}$  與  $AUC_{inf}$  升高 20% (90% CI: 0.97 - 1.42) 和 10% (90% CI: 1.02 - 1.24)。[請參閱用法用量 (2.2)]

### 分佈

在病人中，投予多劑 NERLYNX 後，穩定狀態下的擬似分佈體積平均值(%CV) ( $V_{ss}/F$ ) 為 6433 (19%) L。在體外試驗，人類血漿中 neratinib 的蛋白質結合率高於 99%，且與濃度無關。Neratinib 主要與人類血清白蛋白和人類  $\alpha$ -1 酸性糖蛋白結合。

### 清除

在健康受試者中投予 7 天每日 240 mg 口服劑量的 NERLYNX 後，neratinib、M3、M6 與 M7 的血漿半衰期平均值(%CV) 分別為 14.6 (38%)、21.6 (77%)、13.8 (50%) 與 10.4 (33%) 小時。在病人中投予單劑口服劑量後，neratinib 的清除半衰期平均值介於 7 至 17 小時間。在癌症病人中以每日劑量 240 mg 投予多劑 NERLYNX 後，第一劑與穩定狀態下(第 21 天)的  $CL/F$  平均值(%CV) 分別為 216 (34%) 與 281 (40%) L/hour。

### 代謝

Neratinib 主要在肝臟中由 CYP3A4 代謝，少部分由含黃素的單加氧酶 (Flavin-containing monooxygenase; FMO) 代謝。

NERLYNX 口服投藥後，neratinib 為血漿中最主要的成分。在健康受試者試驗(n = 25)中，以 240 mg 每日口服劑量的 NERLYNX 達到穩定狀態後，活性代謝物 M3、M6、M7 與 M11 的全身曝藥量(曲線下面積)分別為全身 neratinib 曝藥量(曲線下面積)的 15%、33%、22% 和 4%。

### 排泄

口服投予 200 mg (核准建議劑量的 0.83 倍)放射標定的 neratinib 口服劑型後，糞便排泄佔總劑量約 97.1%，而尿液排泄佔 1.13%。排泄放射活性的 61% 在 96 小時內回收，而 10 天後回收 98%。

### 特殊族群

年齡、性別與人種對 neratinib 藥動學並無臨床顯著的影響。

#### 腎功能不全的病人

藥物動力學研究並未執行於腎功能不全或需腎臟透析的病人。群體藥物動力學模型顯示，肌酐清除率無法解釋病人間的變化性，因此對於輕度至中度腎功能不全的病人，並無劑量調整建議。[請參閱特殊族群使用(8.6)]。

#### 肝功能不全的病人

Neratinib 主要在肝臟中代謝。在慢性肝功能不全的非癌症病人(Child Pugh A、B 和 C 級各為 n = 6)以及肝功能正常的健康受試者(n = 9) 中，評估單劑 120 mg 的 NERLYNX 劑量。在 Child Pugh A 級(輕度肝功能不全)和 Child Pugh B 級(中度肝功能不全)的病人中，neratinib 曝藥量與正常的健康志願者相近；在重度肝功能不全(Child Pugh C 級)的病人中，neratinib  $C_{max}$  與曲線下面積(AUC)與肝功能正常的對照組相較分別升高 173%和 181%。[請參閱用法用量(2.3)以及特殊族群使用(8.7)]。

#### 藥物交互作用試驗

**降胃酸藥物：**NERLYNX 的溶解度隨著胃腸(GI)道酸鹼(pH)值升高而降低。改變 GI 道 pH 值的藥物可能會改變 neratinib 的溶解度，進而影響其吸收和全身曝藥量。多劑 lansoprazole (一種質子泵抑制劑)(每日 30 mg)與單劑 240 mg 口服劑量的 NERLYNX 併用時，neratinib 的  $C_{max}$  與曲線下面積(AUC)分別降低 71%和 65%。單劑口服劑量 240 mg 的 NERLYNX 於每日劑量 300 mg 的 ranitidine (一種  $H_2$  受體拮抗劑)後 2 小時投予時，neratinib 的  $C_{max}$  與曲線下面積(AUC)分別下降 57%和 48%。單劑口服劑量 240 mg 的 NERLYNX 於 150 mg ranitidine 每日 2 次(於早晨和晚上投藥，間隔約 12 小時)前 2 小時投予時，neratinib 的  $C_{max}$  與曲線下面積(AUC)分別下降 44%和 32%。[請參閱用法用量(2.3)以及藥物交互作用(7.1)]。

**強效 CYP3A4 抑制劑：**在健康受試者(n = 24)中，ketoconazole (400 mg 每日 1 次持續 5 天)(一種強效的 CYP3A4 抑制劑和 P-gp 的抑制劑)與單劑口服 240 mg 的 NERLYNX 劑量併用使 neratinib 的  $C_{max}$  升高 221%，而曲線下面積(AUC)升高 381% [請參閱藥物交互作用(7.1)]。

**中效 CYP3A4 和 P-gp 雙重抑制劑：**使用以生理學為基礎之藥物動力學(PBPK)模式進行的模擬顯示，中效 CYP3A4 和 P-gp 雙重抑制劑(verapamil)可能使 neratinib 的  $C_{max}$  和曲線下面積(AUC)分別升高 203% 和 299% [請參閱藥物交互作用(7.1)]。

**中效 CYP3A4 抑制劑：**使用 PBPK 模式進行的模擬顯示，中效 CYP3A4 抑制劑(fluconazole)可能使 neratinib 的  $C_{max}$  和曲線下面積(AUC)分別升高 30%和 68%。

**強效與中效 CYP3A4 誘導劑：**在健康受試者(n = 24)中，rifampin (一種強效的 CYP3A4 誘導劑)與單劑口服 240 mg 的 NERLYNX 劑量併用使 neratinib  $C_{max}$  下降 76%，而曲線下面積(AUC)下降 87%。相較於 NERLYNX 單獨投藥，活性代謝物 M6 與 M7 的曲線下面積(AUC)亦下降 37 至 49%。使用 PBPK 模式進行的模擬顯示，中效 CYP3A4 誘導劑(efavirenz)可能使 neratinib 的  $C_{max}$  和曲線下面積(AUC)分別降低 36%和 52% [請參閱藥物交互作用(7.1)]。

**NERLYNX 對 P-gp 轉運蛋白的影響：**在健康受試者(n = 18)中，digoxin (單劑 0.5 mg 口服劑量)(一種 Pgp 受質)與多劑 240 mg 的 NERLYNX 口服劑量併用使 digoxin 的  $C_{max}$  平均值升高 54%，而曲線下面積(AUC)升高 32% [請參閱藥物交互作用(7.2)]。

### 13 非臨床毒理學



### 13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

針對大鼠以 1、3 和 10 mg/kg/day 的口服 neratinib 劑量進行一項 2 年期的致癌性試驗。在接受最大建議劑量 240 mg/day 之人體曲線下面積(AUC)的>25 倍曝藥量下，neratinib 在雄性和雌性大鼠中不具致癌性。在一項 26 週試驗中，針對 Tg.rasH2 基因轉殖小鼠以口服灌食方式每日投予高達 50 mg/kg/day (雄性)和 125 mg/kg/day (雌性)的劑量時，neratinib 不具致癌性。

在生體外細菌逆轉突變(AMES)分析、生體外人類淋巴球染色體畸變分析，或生體內大鼠骨髓微核分析中，neratinib 不具致突變性。

在一項針對大鼠的生殖力試驗中，投予高達 12 mg/kg/day 的 neratinib 劑量(以 mg/m<sup>2</sup> 計算約為人體最大建議劑量 240 mg/day 的 0.5 倍)並未對交配或動物懷孕能力造成影響。在針對犬類的重複給藥毒性試驗中，每日口服投予 neratinib 長達 39 週後，在≥0.5 mg/kg/day 的劑量下觀察到睪丸小管發育不全。觀察到此發現的曝藥量(曲線下面積(AUC))約為最大建議劑量 240 mg 之人體曝藥量(曲線下面積(AUC))的 0.4 倍。

## 14 臨床試驗

### 14.1 早期乳癌強化輔助性治療

曾於 ExteNET 試驗(NCT00878709)中探討 NERLYNX 的安全性與療效，這是一項針對早期 HER2 陽性乳癌的多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗。

一共 2840 位患有早期(第 1 到第 3c 期) HER2 陽性乳癌且完成輔助性 trastuzumab 治療未滿 2 年的女性病人，經隨機分配接受 NERLYNX (n = 1420)或安慰劑(n = 1420)。隨機分配依下列因子分層：荷爾蒙受體狀態、淋巴結狀態(0、1 至 3 或 4 個以上的陽性淋巴結)以及先前 trastuzumab 與化療的治療順序(依序給予或同時給予)。NERLYNX 240 mg 或安慰劑為每日一次口服給予，持續 1 年。主要療效指標為無侵犯性疾病存活期(invasive disease-free survival [iDFS])比率，iDFS 定義為自隨機分配至首次發生侵犯性復發(局部/區域性、同側或對側乳癌)、遠端復發或任何原因死亡的期間，追蹤期為 2 年又 28 天。

兩組受試者的人口統計學與腫瘤特徵大致相似。受試者的年齡中位數為 52 歲(全距 23 至 83)，並有 12% 的受試者年齡為 65 歲以上。大多數受試者為白人(81%)，亞洲人約佔 14% (385/2840)，且大部分受試者(99.7%)的 ECOG 功能狀態為 0 或 1。57%受試者患有荷爾蒙受體陽性乳癌(定義為 ER 陽性和/或 PR 陽性)、24%為淋巴結陰性、47%有 1 至 3 個陽性淋巴結，而 30%有 4 個以上的陽性淋巴結。10%的受試者為第 I 期疾病、41%為第 II 期疾病，而 31%為第 III 期疾病。大多數受試者(81%)在完成輔助性 trastuzumab 治療的 1 年內納入試驗。NERLYNX 組中，接受最後一劑輔助性 trastuzumab 治療至隨機分配的時間中位數為 4.4 個月，安慰劑組則為 4.6 個月。NERLYNX 組接受試驗藥物治療期中位數為 11.6 個月，安慰劑組則為 11.8 個月。

ExteNET 試驗的療效結果彙整於表 8 和圖 1。

表 11：無侵犯性疾病存活期(iDFS)比率[ExteNET 試驗 - ITT 族群]

事件數/總數N (%)		第24個月的iDFS*% (95% CI)		分層HR <sup>†</sup> (95% CI)	p值 <sup>‡</sup>
NERLYNX	安慰劑	NERLYNX	安慰劑		

67/1420 (4.7)	106/1420 (7.5)	94.2 (92.6, 95.4)	91.9 (90.2, 93.2)	0.66 (0.49, 0.90)	0.008
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------

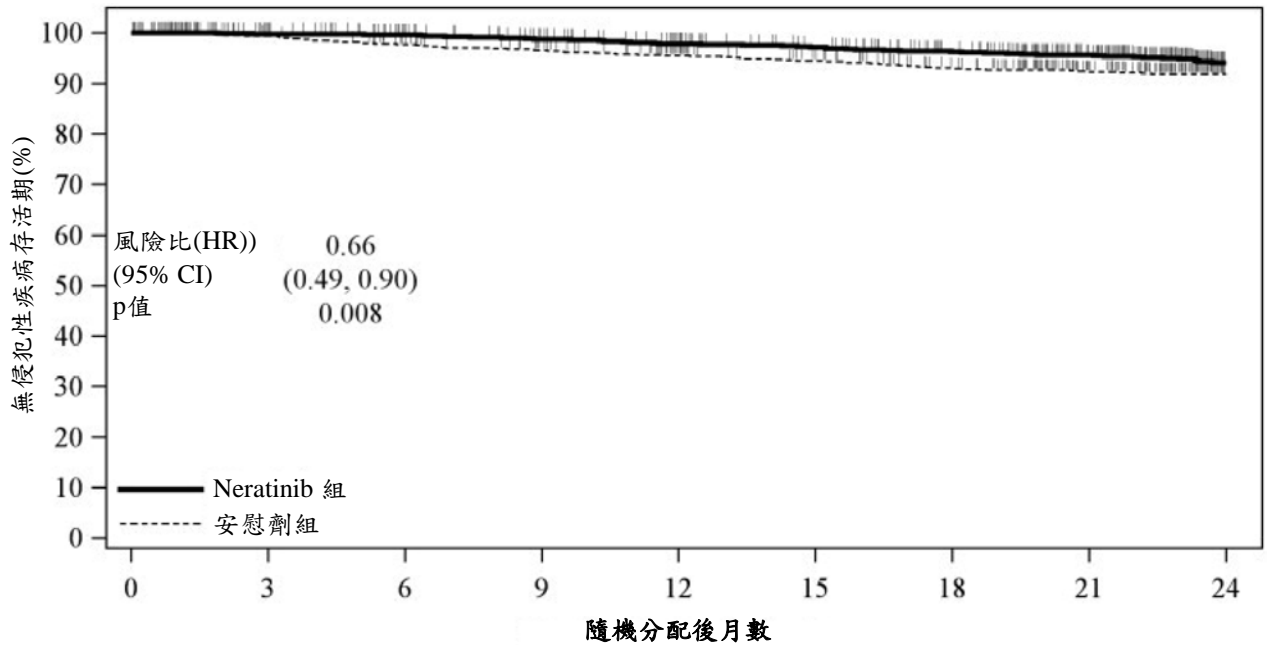
CI= 信賴區間; HR = 風險比; iDFS=無侵襲性疾病存活期; ITT=治療意向分析(Intent to Treat)

\*Kaplan-Meier估計值

†依先前trastuzumab治療順序(同時或依序)、淋巴結狀態(0、1至3個或≥ 4個陽性淋巴結)以及乳癌荷爾蒙受體ER/PR狀態(陽性或陰性)分層

‡分層對數等級檢定(Stratified log-rank test)

圖 1：ExteNET 試驗中的 iDFS—ITT 族群



具風險人數

Neratinib組	1420	1288	1257	1227	1188	1150	1108	1033	662
安慰劑組	1420	1367	1323	1291	1242	1206	1161	1089	704

CI=信賴區間；HR =風險比；iDFS=無侵襲性疾病存活期；ITT=治療意向分析

表 12：第 24 個月的 iDFS 次群體分析\*[ExteNET 試驗]

族群	事件數/總數N (%)		第24個月的iDFS <sup>†</sup> % (95% CI)		未分層HR (95% CI)
	NERLYNX	安慰劑	NERLYNX	安慰劑	
<b>荷爾蒙受體狀態</b>					
陽性	29/816 (3.6)	63/815 (7.7)	95.6 (93.8, 96.9)	91.5 (89.2, 93.3)	0.49 (0.31, 0.75)
陰性	38/604 (6.3)	43/605 (7.1)	92.2 (89.4, 94.3)	92.4 (89.8, 94.3)	0.93 (0.60, 1.43)
<b>淋巴結狀態</b>					
陰性	7/335 (2.1)	11/336 (3.3)	97.2 (94.1, 98.7)	96.5 (93.7, 98.0)	0.72 (0.26, 1.83)
1至3個陽性淋巴結	31/664 (4.7)	47/664 (7.1)	94.4 (92.2, 96.1)	92.4 (90.0, 94.2)	0.68 (0.43, 1.07)

≥4個陽性淋巴結	29/421 (6.9)	48/420 (11.4)	91.4 (87.9, 94.0)	87.3 (83.4, 90.2)	0.62 (0.39, 0.97)
<b>先前Trastuzumab與化療的治療順序</b>					
同時治療	49/884 (5.5)	66/886 (7.4)	93.2 (91.0, 94.8)	92.0 (89.9, 93.7)	0.80 (0.55, 1.16)
依序治療	18/536 (3.4)	40/534 (7.5)	95.8 (93.4, 97.3)	91.6 (88.7, 93.8)	0.46 (0.26, 0.78)
<b>距離先前Trastuzumab治療完成時間</b>					
≤1年	58/1152 (5.0)	95/1145 (8.3)	93.8 (92.0, 95.2)	90.9 (89.0, 92.5)	0.63 (0.45, 0.88)
1 - 2年	9/262 (3.4)	11/270 (4.1)	95.8 (92.0, 97.8)	95.7 (92.3, 97.6)	0.92 (0.37, 2.22)

HR = 危險比

CI=信賴區間(Confidence Interval); HR=風險比(Hazard Ratio)

\* 未進行多重性比較調整的探索性分析

† Kaplan-Meier估計值

約 75% 的受試者於試驗第 24 個月後再次同意延伸追蹤。缺失資料觀察值設限於最後一次評估的日期。這項探索性分析顯示 5 年期 iDFS 結果與 ExteNET 試驗中觀察到的 2 年期 iDFS 結果一致。

## 14.2 晚期或轉移性乳癌

在 NALA 試驗(NCT01808573)中進行 NERLYNX 併用 capecitabine 的安全性和療效的研究(n = 621)，這項隨機分配、多中心、開放性的臨床試驗是針對在轉移時曾經接受二種以上抗 HER2 療程的轉移性 HER2 陽性乳癌病人。HER2 的表現是根據納入前在中央實驗室檢測儲存的組織。HER2 陽性定義為 HER2 免疫組織化學法 (IHC) 分數為 3+，或 IHC 2+且證實原位雜交法 (ISH) 為陽性。這些病人中有 59% 的荷爾蒙受體為陽性(HR+)，有 41% 的荷爾蒙受體為陰性(HR-)；有 69% 的病人曾經接受過二種含抗 HER2 的療程，有 31% 的病人接受過三種以上含抗 HER2 的療程；有 81% 的病人患有內臟疾病，有 19% 的病人患有非內臟疾病。NALA 試驗包括無症狀或穩定的腦轉移病人(16%)。

病人接受隨機分配 (1:1)，在每個 21 天週期的第 1-21 天，每日一次，口服 NERLYNX 240 mg，並在第 1-14 天併用 capecitabine，每日兩次，口服 750 mg/m<sup>2</sup> (n=307)，或在每個 21 天週期的第 1-21 天，每日一次，口服 lapatinib 1250 mg，並在第 1-14 天併用 capecitabine，每日兩次，口服 1000 mg/m<sup>2</sup> (n=314)。病人接受治療直至疾病惡化或出現不可接受的毒性。

NALA 試驗的療效結果彙整於表 13、圖 2 和圖 3。

**表 13：療效結果-NALA 試驗 (中央評估)**

	<b>NERLYNX + Capecitabine (N=307)</b>	<b>Lapatinib + Capecitabine (N=314)</b>
<b>無惡化存活期(PFS)</b>		
事件數(%)	210 (68.4)	223 (71.0)
PFS 中位數，月數(95% CI)	5.6 (4.9, 6.9)	5.5 (4.3, 5.6)
HR (95% CI)*	0.76 (0.63,0.93)	

p 值 <sup>†</sup>	0.0059	
12 個月的 PFS 率，% (95% CI) <sup>α</sup>	29 (23, 35)	15 (10, 20)
24 個月的 PFS 率，% (95% CI) <sup>‡,α</sup>	12 (7, 18)	3 (1, 8)
<b>整體存活期(OS)</b>		
事件數(%)	192 (62.5)	218 (69.4)
OS 中位數，月數(95% CI)	21.0 (17.7, 23.8)	18.7 (15.5, 21.2)
HR (95% CI)*	0.88 (0.72, 1.07)	
p 值 <sup>†</sup>	0.2086	
<b>客觀反應率(ORR)<sup>§</sup></b>		
ORR, % (95% CI)	32.8 (27.1, 38.9)	26.7 (21.5, 32.4)
<b>反應持續時間(DOR)</b>		
DOR 中位數，月數 (95% CI)	8.5 (5.6, 11.2)	5.6 (4.2, 6.4)

HR = 風險比

\* 風險比表示為 NERLYNX 加上 Capecitabine (N+C)與 Lapatinib 加上 Capecitabine (L+C)。

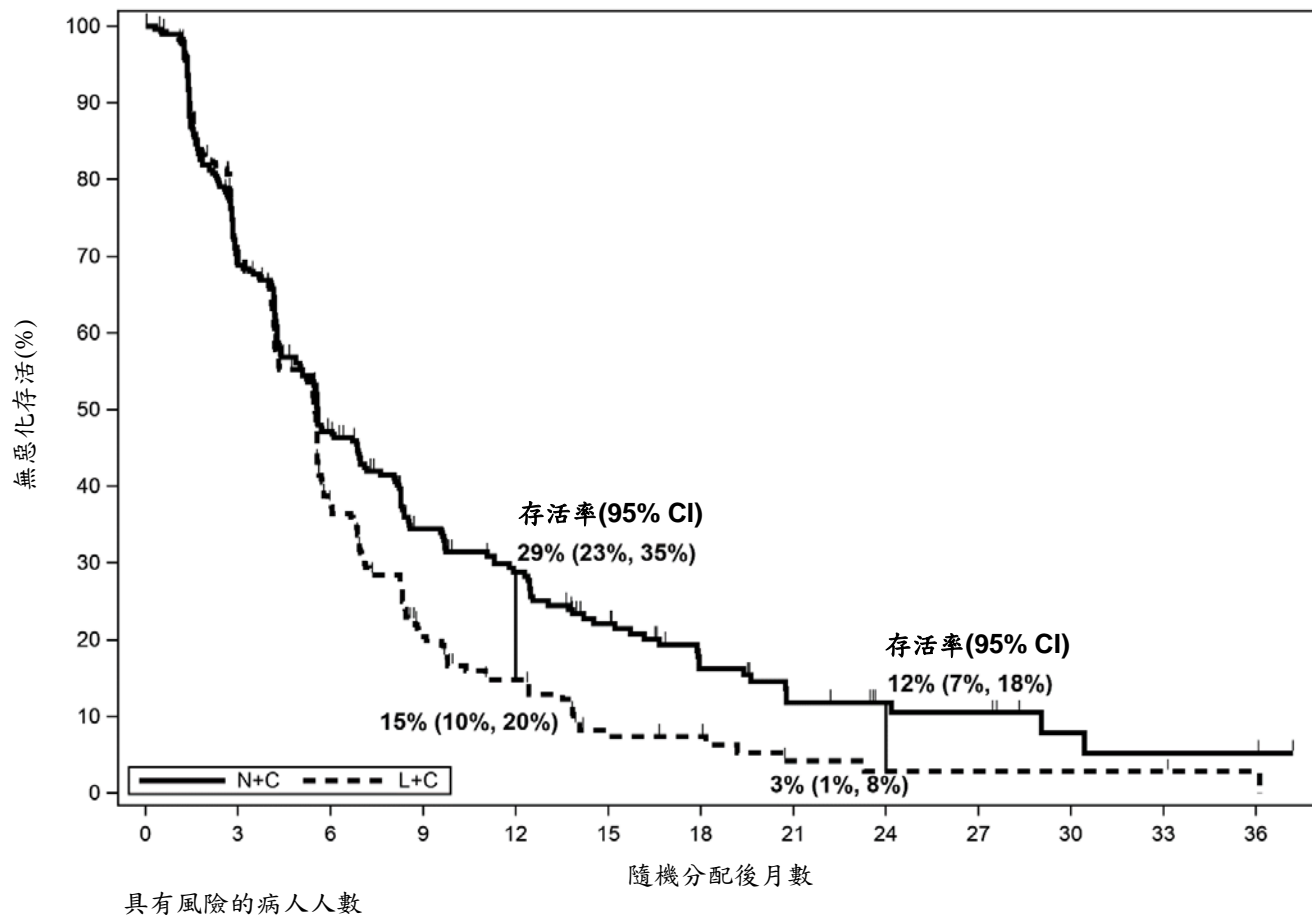
† 分層對數等級檢定

‡ 24 個月時仍在試驗中的病人總數為 11；其中 N+C 為 9 位病人，L+C 為 2 位病人。

α 探索性分析

§ 確認的 ORR

圖 2：無惡化存活期(中央評估-ITT 族群)



N+C	307	183	113	69	54	35	20	13	9	7	3	2	2
L+C	314	183	82	39	24	9	8	3	2	2	2	2	1

圖 3：整體存活期(ITT 族群)

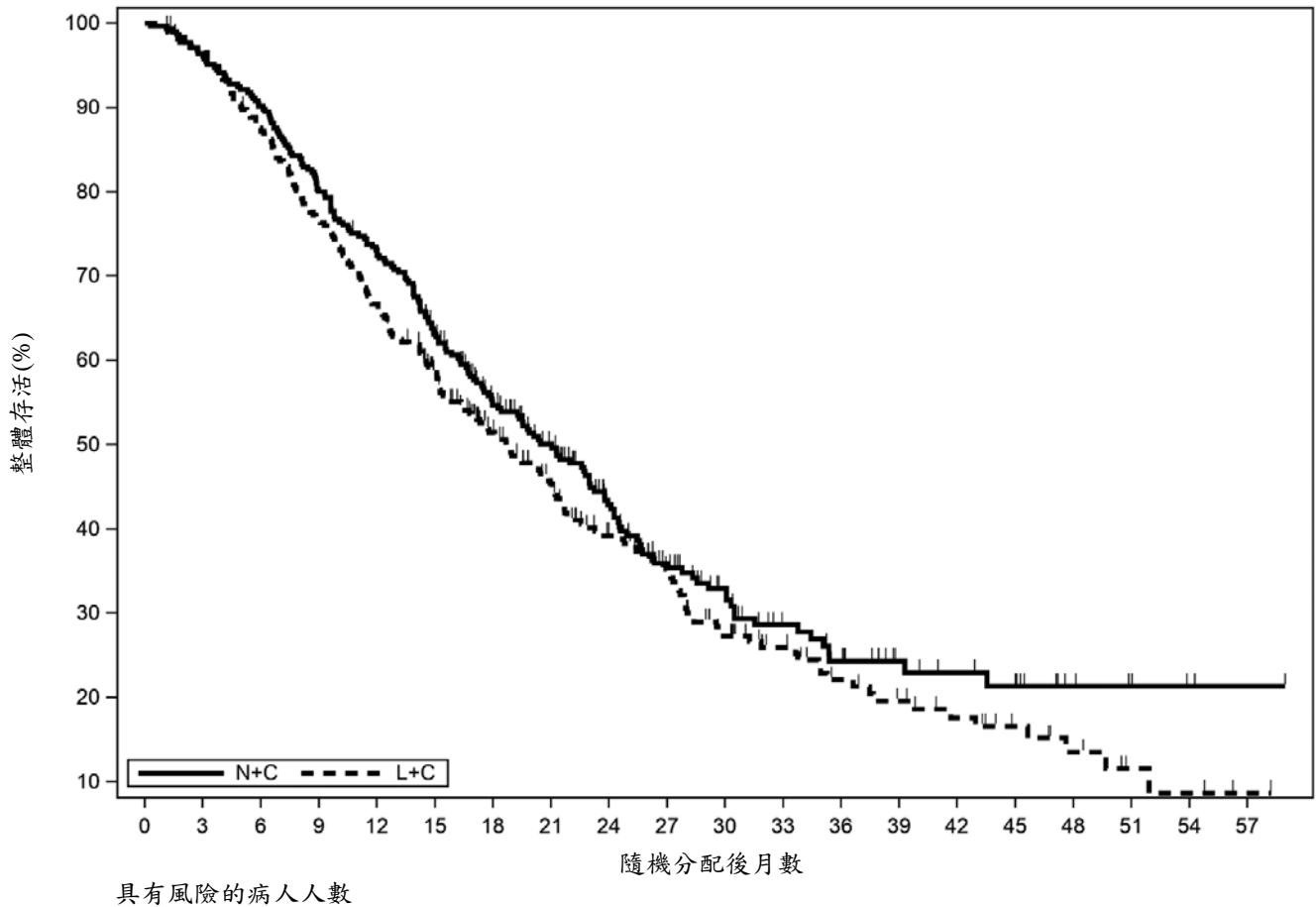


表 14：無惡化存活率-次組分析<sup>a</sup>

族群	事件數/總數 N (%)		12 個月時的 PFS 率(%) (95% CI)	
	NERLYNX + Capecitabine	Lapatinib + Capecitabine	NERLYNX + Capecitabine	Lapatinib + Capecitabine
<b>疾病位置</b>				
內臟	181/247 (73.3)	185/253 (73.1)	23 (17, 30)	14 (10, 20)
非內臟	29/60 (48.3)	38/61 (62.3)	53 (38, 66)	18 (7, 32)
<b>荷爾蒙受體狀態</b>				
陽性	128/181 (70.7)	115/186 (61.8)	27 (19, 34)	23 (15, 31)
陰性	82/126 (65.1)	108/128 (84.4)	32 (23, 41)	5 (2, 11)
<b>先前 HER2 療程</b>				
2 次療程	148/215 (68.8)	151/215 (70.2)	26 (20, 33)	13 (8, 19)
≥ 3 次療程	62/92 (67.4)	72/99 (72.7)	34 (24, 45)	19 (11, 29)

<sup>a</sup> 探索性分析

## 16 供應/儲存與處理方式

NERLYNX 40 mg 為紅色、橢圓形膜衣錠，一側壓有『W104』而另一側平滑無刻痕。

NERLYNX 的包裝為：180 錠 HDPE 瓶裝

儲存於室溫 30°C 以下。

## 17 病人諮詢資訊

指示病人閱讀核准仿單的**病人須知**。

### 腹瀉

- 告知病人NERLYNX治療中曾發生相關的腹瀉，有些情況下可能為重度。
- 建議病人以NERLYNX的第一劑開始進行止瀉預防治療。
- 指示病人維持每天1至2次排便，並說明止瀉治療療程的使用方式。
- 指示病人若於NERLYNX治療期間發生重度(≥第3級)腹瀉或與虛弱、頭暈或發燒相關的腹瀉，應立即告知其健康照護提供者[請參閱用法用量(2.1)以及警語與注意事項(5.1)]。

### 肝毒性

- 告知病人NERLYNX治療曾發生相關的肝毒性，有些情況下可能為重度。
- 告知病人他們應立即向其健康照護提供者通報肝功能異常的徵兆和症狀[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

### 胚胎-胎兒毒性

- 指示女性若懷孕或受孕應告知其健康照護提供者。告知女性病人NERLYNX對胎兒的風險與流產的可能性[請參閱特殊族群使用(8.1)]。
- 指示具生育能力的女性於治療期間以及接受最後一劑NERLYNX後1個月內使用有效的避孕措施[請參閱警語與注意事項(5.3)以及特殊族群使用(8.1, 8.3)]。
- 指示哺乳中女性於NERLYNX治療期間以及最後一劑藥物後至少1個月內不得哺乳[請參閱特殊族群使用(8.2)]。

### 藥物交互作用

- NERLYNX可能與許多藥物產生交互作用；因此，應指示病人向其健康照護提供者通報任何其他處方藥或非處方藥或草藥製品的使用[請參閱用法用量(2.3)以及臨床藥理學(12.3)]。
- NERLYNX可能與降胃酸藥物產生交互作用。指示病人避免與質子泵抑制劑(PPI)併用。當病人需要降胃酸藥物時，使用H<sub>2</sub>受體拮抗劑或制酸劑。指示病人制酸劑與NERLYNX給藥須間隔至少3小時，而在服用H<sub>2</sub>受體拮抗劑至少2小時前或10小時後，再服用NERLYNX。[請參閱用法用量(2.3)以及藥物交互作用(7.1)]。

- NERLYNX可能與葡萄柚產生交互作用。指示病人避免在服用NERLYNX時食用葡萄柚製品[請參閱藥物交互作用(7.1)]。

### 用法用量

- 對於患有早期乳癌接受強化輔助治療的病人，請指示病人每日在大約相同的時間隨餐服用NERLYNX，直到疾病復發或為期最長一年。
- 對於治療轉移性乳癌的病人，請指示病人在21天週期的第1至21天隨餐服用NERLYNX並在21天週期的第1至14天服用capecitabine，直到疾病進展或出現不可接受的毒性。
- 若病人忘記用藥，應指示病人不得補上遺漏的劑量，並繼續按照下一劑排定的每日劑量服用NERLYNX [請參閱用法用量(2.2)]。

### 病人須知

#### NERLYNX® (ner links)

(neratinib)

錠劑

#### 關於NERLYNX，我應該知道的最重要資訊為何？

##### NERLYNX可能會引起嚴重副作用，包括：

- **腹瀉。**腹瀉為NERLYNX常見的副作用，但也可能為重度。您的身體可能流失過多的鹽分和液體而脫水。當您開始使用NERLYNX時，您的健康照護提供者應在您開始接受NERLYNX治療的最初2個月(56天)中開立loperamide止瀉預防藥物給您，之後則視需要開立。請確定您的健康照護提供者一併處方NERLYNX與止瀉藥。止瀉藥必須隨著第一劑NERLYNX開始服用。  
為了幫助防止或減少腹瀉：
  - 您應隨著第一劑NERLYNX開始服用loperamide。
  - 在最初2個月(56天)的NERLYNX治療期間持續服用loperamide，之後視需要服用。您的健康照護提供者將告訴您確切應服用此藥物的劑量和頻率。
  - 當您開始服用NERLYNX時，您的健康照護提供者可能需要提供您其他藥物處置腹瀉。請遵照您的健康照護提供者所提供如何使用這些止瀉藥物之指示。
  - 請一定要按照您健康照護提供者告訴您的方式服用止瀉藥。
  - 服用止瀉藥期間，您和您的健康照護提供者應嘗試將您的排便次數維持在每天1或2次排便。
  - 若您1天中排便多於2次或您發生持續不停的腹瀉，請告訴您的健康照護提供者。
  - 若您發生**重度腹瀉**或您的腹瀉伴隨**虛弱、頭暈或發燒**，請馬上按照指示聯絡您的健康照護提供者。
  - 經過2個月(56天)的NERLYNX治療後，請遵照您的健康照護提供者的指示視需要服用loperamide以控制腹瀉。

若為處置您的腹瀉所需，您的健康照護提供者可能變更您的NERLYNX劑量、暫時停止或完全停止NERLYNX治療。

欲取得更多關於副作用的資訊，請參閱「NERLYNX有哪些可能的副作用？」。

#### NERLYNX是什麼？

- NERLYNX是一種單獨使用的處方藥，治療人類表皮生長因子受體2(HER2)陽性的早期乳癌且曾經接受trastuzumab為主的輔助性療法的成人病人。
- NERLYNX也會與一種稱為capecitabine的藥物併用，治療腫瘤已擴散至身體其他部位(轉移)的



HER2陽性轉移性乳癌且曾經接受二種以上抗HER2藥物治療其轉移性乳癌的成人病人。

- 目前尚未知道NERLYNX用於小兒是否安全有效。

**服用NERLYNX前，請告訴您的健康照護提供者您所有的醫療情況，包括若您有以下情況：**

- 有肝臟問題。您可能需要使用較低劑量的NERLYNX。
- 懷孕或計畫受孕。NERLYNX可能對胎兒造成傷害。若您為具有生育力的女性：
  - 在您開始服用NERLYNX前，您的健康照護提供者應為您進行懷孕檢測。
  - 您應於治療期間以及最後一劑NERLYNX後至少1個月內使用有效的生育控制(避孕措施)。
  - 請與您的健康照護提供者討論您在這段期間可使用的避孕方法。
  - 若您於NERLYNX治療期間受孕，請馬上告訴您的健康照護提供者。
  - 男性病人若有具生育力的女性伴侶，則應於治療期間以及最後一劑NERLYNX後3個月內使用有效的生育控制(避孕)措施。
- 正在哺乳或計畫要哺乳。目前並不知道NERLYNX是否會進入人類母乳中。於治療期間以及您最後一劑NERLYNX後至少1個月內請勿哺乳。

**請告訴您的健康照護提供者您服用的所有藥物，包括處方藥和非處方藥、維生素和草藥補充品。尤其是若您服用藥物以降低胃酸(稱為質子泵抑制劑或PPI)，請務必告訴您的健康照護提供者。您應避免於NERLYNX治療期間服用這些藥物。**

**我應該如何服用NERLYNX？**

- 請確實按照您的健康照護提供者告訴您的方式服用NERLYNX。
- 您的健康照護提供者可能會視需要變更您的NERLYNX劑量。
- 請隨餐服用NERLYNX。
- 請於每天大約相同的時間服用NERLYNX。
- 請整顆吞下NERLYNX藥錠，並請勿咀嚼、咬碎、或分開NERLYNX藥錠。
- 若您服用制酸劑，請於制酸劑用藥3小時後服用NERLYNX。
- 若您服用降酸劑(H<sub>2</sub>受體阻斷劑)，應於您服用這些藥物至少2小時前或10小時後服用NERLYNX。
- NERLYNX的用藥時間通常為1年。
- 若您忘記服用一劑NERLYNX，請跳過該劑量並於排定的固定時間服用您的下一劑藥物。
- 若您服用過量的NERLYNX，請馬上聯絡您的健康照護提供者或前往最近的醫院急診室。

**我在服用NERLYNX時應該避免什麼？**

於NERLYNX治療期間您應避免食用含葡萄柚的製品。

**NERLYNX有哪些可能的副作用？**

**NERLYNX可能會引起嚴重副作用，包括：**

**請參閱「關於NERLYNX，我應該知道的最重要資訊為何？」**

- **肝臟問題。**NERLYNX治療中很常出現肝功能檢測的變化。您的健康照護提供者應於您開始治療前進行血液檢測，在最初3個月期間每個月進行，之後的NERLYNX治療期間則每3個月並視需要進行。若您的肝臟檢測顯示重度問題，您的健康照護提供者將停止您的NERLYNX治療。若您出現下列任何肝臟問題的徵兆或症狀，請馬上聯絡您的健康照護提供者：

- |          |              |
|----------|--------------|
| • 疲倦     | • 發燒         |
| • 噁心     | • 皮疹         |
| • 嘔吐     | • 發癢         |
| • 右上腹部疼痛 | • 皮膚或眼睛的眼白變黃 |

NERLYNX單獨使用的**最常見副作用**包括：

- 腹瀉
- 噁心
- 胃部區域(腹部)疼痛
- 疲倦
- 嘔吐
- 皮疹
- 口乾或口腔發炎，或口瘡
- 食慾減退
- 肌肉痙攣
- 胃部不適
- 指甲問題，包括顏色變化
- 皮膚乾燥
- 腹脹
- 流鼻血
- 體重減輕
- 泌尿道感染

NERLYNX與capecitabine併用的**最常見副作用**包括：

- 腹瀉
- 噁心
- 嘔吐
- 食慾減退
- 便秘
- 疲勞/虛弱
- 體重減輕
- 頭暈
- 背痛
- 關節痛
- 泌尿道感染
- 上呼吸道感染
- 胃部腫脹
- 腎臟問題
- 肌肉痙攣

這些並非NERLYNX所有可能的副作用。如需更多相關資訊，請洽詢您的健康照護提供者。若您出現任何困擾您或遲遲未消失的副作用，請告訴您的醫師。請聯絡您的醫師以獲取關於副作用的醫療指示。

**我應該如何儲存NERLYNX？**

- 儲存NERLYNX於室溫30°C以下。請將NERLYNX及所有藥物放在兒童無法拿到的地方。

**關於安全有效使用NERLYNX的一般性資訊。**

有時開立藥物之目的並非病人須知單中所列者。請勿將NERLYNX用於治療非處方的情況。請勿將NERLYNX給予他人，即使他們的症狀與您相同。這可能對他們造成傷害。您可向您的藥師或健康照護提供者索取專業醫護人員版本的NERLYNX資訊。

**NERLYNX中有哪些成份？**

**活性成份：**neratinib

**非活性成份：**錠劑核組成：膠體二氧化矽、甘露醇、結晶性纖維素、交聯普維酮、普維酮、硬脂酸鎂與純淨水。外層膜衣：紅色膜衣：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙二醇、滑石粉、以及氧化鐵紅。

製造商：Puma Biotechnology, Inc.

廠址：10880 Wilshire Blvd., Suite 2150 Los Angeles, CA 90024-4106

製造廠：Excella GmbH & Co. KG

廠址：Nurnberger Strasse 12, Feucht, Bayern 90537, Germany

包裝廠：AndersonBrecon Inc., dba PCI of Illinois

廠址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

藥商：北海康成股份有限公司

地址：臺北市大安區信義路4段281號11樓

Literature version：2020年7月