

泰伏樂膠囊75毫克

Tafinlar Capsules 75mg

衛部藥輸字 第 026579 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-03-01

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆硬膠囊含有相當於50毫克或75毫克dabrafenib的dabrafenib mesylate。

1.2 賦形劑

50毫克:

Microcrystalline cellulose

Magnesium stearate

Colloidal silicon dioxide

Hypromellose Capsules* Size 2, Swedish Orange

*Hypromellose Capsules contain:

Red iron oxide

Titanium dioxide

Hypromellose

Water

75毫克:

Microcrystalline cellulose

Magnesium stearate

Colloidal silicon dioxide

Hypromellose Capsules# Size 1, Pink

#Hypromellose Capsules contain:

Red iron oxide

Titanium dioxide

Hypromellose

Water

1.3 劑型

硬膠囊(膠囊)。

1.4 藥品外觀

Tafinlar 50毫克硬膠囊

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

Tafinlar 75毫克硬膠囊

不透明的深粉紅色膠囊，長約19毫米，膠囊殼上印有「GS LHF」及「75 mg」字樣。

2 適應症

黑色素瘤

Dabrafenib單一療法或與trametinib併用，可用於治療BRAF V600突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤 (請參閱第10節)。

黑色素瘤的輔助治療

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

非小細胞肺癌

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

BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤

Dabrafenib與trametinib併用，可用於治療BRAF V600E突變之無法切除或轉移性實體腫瘤的6歲以上兒童及成人病人，前述病人於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇。

使用限制

Dabrafenib不可用於治療結腸直腸癌病人，因為這類病人已知對BRAF抑制作用具先天抗藥性。

[本適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。]

3 用法及用量

3.1 用法用量

應由有使用抗癌藥物之經驗的合格醫師開始施行dabrafenib的治療並負責監督。

使用dabrafenib之前，必須先經過確效的檢測方法確認病人的腫瘤發生BRAF突變(黑色素瘤及非小細胞肺癌為V600突變，實體腫瘤為V600E突變)。

Dabrafenib用於野生型BRAF腫瘤病人的療效與安全性目前尚未確立，因此，dabrafenib不可用於野生型BRAF腫瘤病人(請參閱第5節與第10節)。

給藥方式

膠囊應整顆用水服用。不可咀嚼或打開膠囊，也不可與食物或液體混合使用，因為dabrafenib的化學性質不穩定。

Dabrafenib建議於每天相同時間服用，每次給藥應間隔12小時。當dabrafenib和trametinib併用時，每天服用一次的trametinib應選擇固定在早上或晚上與dabrafenib同時服用。

Dabrafenib應在餐前至少1小時或餐後至少2小時服用。

若病人在服用dabrafenib後發生嘔吐的情形，不應重複服藥，而是在下一次預訂服藥時間再服藥。

Trametinib與dabrafenib併用時的給藥注意事項請參閱trametinib仿單。

劑量

Dabrafenib不論單一療法或與trametinib併用，於成人病人，建議劑量皆為150毫克(兩顆75毫克膠囊)每日兩次(相當於每日總劑量300毫克)。Dabrafenib應於餐前至少1小時或餐後至少2小時服用，兩劑之間並應間隔12小時左右。Dabrafenib應於每天的相同時間服用，以提高病人的順從性。

Dabrafenib於體重26公斤以上之兒童病人建議劑量以體重為準(表1)。體重低於26公斤之病人尚未確立建議劑量。

表1：6至17歲兒童病人之建議劑量(依體重調整)

體重	建議劑量
26至37公斤	每日兩次口服75毫克

38至50公斤	每日兩次口服100毫克(50毫克膠囊兩顆)
51公斤以上	每日兩次口服150毫克(75毫克膠囊兩顆)

Trametinib的建議用藥資訊，請參考trametinib處方資訊。

治療持續時間

應持續治療至病人無法再獲得效益或出現無法接受的毒性反應為止(請參閱表4)。針對黑色素瘤之輔助治療，病人應接受為期一年的治療，除非疾病復發或出現無法接受的毒性反應。

漏服藥物

如果漏服一劑dabrafenib，且距離服用下一劑的時間不到6小時，則不可補服該劑藥物。

當dabrafenib與trametinib併用時，若漏服一劑trametinib，只有在距離下一次trametinib服藥時間超過12小時的情況下，方可服用該劑trametinib。

劑量調整

Dabrafenib膠囊有兩種含量規格(50毫克與75毫克)，可有效因應劑量調整的需求。

處理不良反應時可能須暫停治療、降低劑量或終止治療(請參閱表2、表3和表4)。

對表皮鱗狀細胞癌(cuSCC)或新發生的原發性黑色素瘤不良反應，並不建議調整劑量或暫停治療(請參閱第5節)。

如果病人的體溫 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ，應暫停治療。應評估病人是否出現感染的徵兆與症狀(請參閱第5節)。

發生葡萄膜炎時，只要有效的局部療法可控制眼部發炎作用，即不必調整劑量。若局部眼部治療效果不佳，則應暫停dabrafenib直到發炎的狀況解除，再以調降一個劑量階層後重新開始給藥(請參閱第5節)。

建議的劑量階層降低方式如表2所示。不建議將dabrafenib劑量調降至低於50mg每日兩次。

表2：建議的dabrafenib劑量階層降低方式

劑量階層	Dabrafenib劑量 作為單一療法或與trametinib併用	Trametinib劑量* 只有當與dabrafenib併用時
起始劑量	150毫克每日兩次	2毫克每日一次
第一次降低劑量	100毫克每日兩次	1.5毫克每日一次
第二次降低劑量	75毫克 每日兩次	1毫克每日一次
第三次降低劑量 (僅限併用)	50毫克 每日兩次	1毫克每日一次

無論是作為單一療法或與trametinib併用時，都不建議將dabrafenib劑量調降至低於50mg每日兩次。合併使用時，不建議將trametinib劑量調降至低於1mg每日一次。

*Trametinib單一療法的劑量及給藥方式，請參閱trametinib的仿單。

表3：針對發生不良反應的兒童病人(6至17歲)，Dabrafenib的建議調降劑量

採取措施	建議劑量		
	每日兩次口服75毫克	每日兩次口服100毫克(50毫克膠囊兩顆)	每日兩次口服150毫克(75毫克膠囊兩顆)

第一次調降劑量	每日兩次口服50毫克	每日兩次口服75毫克	每日兩次口服100毫克(50毫克膠囊兩顆)
第二次調降劑量	-	每日兩次口服50毫克	每日兩次口服75毫克
第三次調降劑量	-	-	每日兩次口服50毫克
後續劑量調整	如無法耐受dabrafenib每日兩次口服50毫克劑量則永久停止用藥。		

建議的劑量調整方式如表4所示。當個別病人的不良反應獲得有效控制之後，可考慮按照和降低劑量時相同的步驟重新提高劑量。Dabrafenib的劑量不可超過150毫克每日兩次。

表4：依據任何不良事件(AE)之分級調整dabrafenib劑量的方式(不包括發燒)

分級(CTC-AE)*	Dabrafenib的建議劑量調整方式 單一療法或與trametinib併用
第1級或第2級(可耐受)	繼續治療並視臨床需要加以監視。
第2級(無法耐受)或第3級	暫停治療，直到毒性反應降至第0-1級，重新開始治療時應降低一個劑量階層。
第4級	永久停藥；或是暫停治療，直到降至第0-1級，重新開始治療時應降低一個劑量階層。

*依不良事件常用術語標準(CTC-AE) 4.0版進行臨床不良事件嚴重程度的分級

若以dabrafenib併用trametinib時發生治療相關毒性反應，則應同時降低兩種療法的劑量，或同時暫停或停用這兩種療法。只需調整兩種療法其中一種之劑量的例外狀況已詳述如下：這類狀況包括發燒、葡萄膜炎、RAS突變陽性之非皮膚惡性腫瘤、左心室射出分率(LEVF)降低、視網膜靜脈阻塞(RVO)、視網膜色素上皮剝離(RPED)及間質性肺病(ILD)/肺炎(主要與trametinib有關)。

適用於特定不良反應劑量調整之例外情形(只有其中一種藥物需要調整劑量)

發燒

當dabrafenib單獨使用或與trametinib併用且病人的體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 時，應中斷治療。如果再度發燒，在出現發燒症狀時中斷治療。應該給予解熱藥物，如ibuprofen或acetaminophen/paracetamol治療。若單用解熱藥物效果不佳則可考慮使用口服類固醇。病人應該接受感染症狀和徵兆的評估，並採取適當的治療(請參閱第5節)。

病人發燒症狀解除24小時後，dabrafenib單獨使用或與trametinib併用，應以(1)相同劑量；(2)若有反覆發燒，或伴隨嚴重症狀包括脫水、低血壓或腎衰竭的情況，則以調降一個劑量階層重新開始dabrafenib治療，並同時給予適當的解熱藥物作為預防。

葡萄膜炎

若局部治療能有效控制眼部發炎，則不需要調整劑量。若葡萄膜炎對局部治療無反應，應暫時停

止使用dabrafenib直到發炎症狀緩解，再以調降一個劑量階層重新開始dabrafenib治療。當trametinib與dabrafenib併用時，trametinib不須因此調整劑量(請參閱第5節)。

RAS突變陽性非皮膚惡性腫瘤

針對有RAS突變陽性非皮膚惡性腫瘤的病人，應將繼續治療的益處及風險納入考量。當trametinib與dabrafenib併用時，trametinib不須因此調整劑量。

左心室射出分率(LVEF)下降/左心室功能異常

若併用dabrafenib與trametinib時發生LVEF較基期降低> 10%，且射出分率低於正常值之下限(LLN)時，請參考trametinib仿單(第3節)調整trametinib劑量。當dabrafenib與trametinib併用時，dabrafenib不需因此調整劑量。

視網膜靜脈栓塞(RVO)及視網膜色素上皮剝離(RPED)

若使用dabrafenib與trametinib合併治療期間，病人通報新發生的視覺障礙，例如中央視覺衰退、視力模糊或喪失等，請參考trametinib的仿單調整trametinib的劑量。Dabrafenib與trametinib併用發生RVO或RPED時，dabrafenib不需調整劑量。

間質性肺病(ILD)/肺炎

Dabrafenib與trametinib併用時，針對疑似患有ILD或肺炎的病人，包括身上出現新的或惡化的肺部症狀和觀察發現(含咳嗽、呼吸困難、缺氧、胸腔積水或浸潤)等症狀且尚待進一步臨床檢查的病人，請參考trametinib仿單調整trametinib劑量。當dabrafenib與trametinib併用於ILD或肺炎之病人時，不須調整dabrafenib之劑量。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

族群動力學結果顯示，輕度或中度腎功能不全的病人，並不須調整劑量。目前並無任何用於重度腎功能不全之病人方面的臨床資料，因此尚無法確認其使用劑量(請參閱第11節)。Dabrafenib不論單一療法或併用trametinib，用於重度腎功能不全的病人時都應特別小心。

肝功能不全

族群動力學結果顯示，輕度肝功能不全的病人，並不須調整劑量。目前並無任何用於中至重度肝功能不全之病人方面的臨床資料，因此尚無法確認其使用劑量(請參閱第11節)。肝臟代謝與膽汁分泌乃是dabrafenib及其代謝物的主要排除途徑，因此，中至重度肝功能不全的病人可能會出現曝藥量升高的現象。Dabrafenib不論單一療法或併用trametinib，用於中至重度肝功能不全的病人時都應特別小心。

非白種人病人

目前收集有關dabrafenib使用於非白種人病人的安全性和療效資料尚屬有限。族群藥動學分析顯示，亞洲人和白種人病人間未在dabrafenib藥動學上表現出顯著差異。亞洲病人無須調整dabrafenib劑量。

老年人

對>65歲的病人，並不須調整起始劑量。

兒童族群

Dabrafenib與trametinib併用用於6歲以下兒童的安全性及療效尚未確立。Dabrafenib單一療法用於兒童族群病人的安全性及療效尚未確立。以幼齡動物所進行的試驗曾發現在成年動物中未曾觀察到的dabrafenib不良反應(請參閱第10.3節)。

4 禁忌

對活性成分或第1節中所列的任何賦形劑過敏。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

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

BRAF V600檢驗

Dabrafenib用於野生型BRAF黑色素瘤病人及野生型BRAF非小細胞肺癌病人的療效與安全性目前尚未確立，因此，dabrafenib不可用於野生型BRAF黑色素瘤病人及野生型BRAF非小細胞肺癌病人(請參閱第3節與第10節)。

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

目前對曾使用BRAF抑制劑時惡化、後來併用trametinib與dabrafenib的病人相關資料有限。這些資料顯示併用療法的療效在這類病人中較低(請參閱10節)。因此，針對上述先前曾接受BRAF抑制劑治療的族群，在以此併用療法治療前應先考慮其他治療選項。在接受BRAF抑制劑治療時惡化以後，各種療法的先後順序則尚未確立。

在腦部轉移病人中，併用dabrafenib與trametinib

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

新的惡性腫瘤

不論使用dabrafenib單一療法或與trametinib併用的合併療法都有可能發生新的皮膚或非皮膚惡性腫瘤。

表皮鱗狀細胞癌 (cuSCC)

在使用dabrafenib單一療法或與 trametinib併用治療的病人中，曾有發生cuSCC的病例報告(包括被歸類為角化棘皮瘤 (keratoacanthoma) 或混合型角化棘皮瘤亞型的病例) (參閱第8節)。在針對轉移性黑色素瘤的兩個第三期研究MEK115306及MEK116513中，接受dabrafenib單一療法的病人有10%(22/211)發生cuSCC而接受vemurafenib單一療法的病人中則有18%(63/349)發生cuSCC。在轉移性黑色素瘤和晚期NSCLC病人的彙整後安全性族群中，接受dabrafenib併用 trametinib治療的病人有2%(13/641)發生cuSCC。

MEK115306試驗中，合併療法的組別首次發生cuSCC並確診的時間中位數為223天(範圍在56到510天)，而單一療法的組別則為60天(範圍在9到653天)。

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

建議在開始使用dabrafenib治療前先進行皮膚檢查，並於治療期間每月檢查一次，治療後亦應繼續檢查6個月，以防發生cuSCC。在停用dabrafenib之後應繼續監視6個月，或直到開始進行另一種抗腫瘤治療為止。

對發生cuSCC的病例，應施以皮膚科切除手術，並繼續使用dabrafenib治療，若使用dabrafenib與trametinib的合併療法也應繼續治療，且不須調整劑量。應囑咐病人，如果出現新的病灶，一定要立即告知醫師。

新發生的原發性黑色素瘤

在臨床試驗中曾有出現新發生之原發性黑色素瘤的報告。在轉移性黑色素瘤臨床試驗中，這些病例都是發生於開始dabrafenib單一療法的最初5個月期間，並且都以手術切除的方式處理，不須修改治療的方式。在一項黑色素瘤輔助治療的第III期臨床試驗中，接受Tafinlar併用 Trametinib治療的病人，有< 1% (1/435)發生新的原發性黑色素瘤，對照接受安慰劑治療的病人，也有1% (6/432)發生。應依照cuSCC段落中所描述的方式進行皮膚病灶監視。

非皮膚性惡性腫瘤

體外試驗顯示，當發生RAS突變的BRAF野生型細胞在曝露於BRAF抑制劑時，有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAP激酶)的傳訊作用會出現反常的活化現象。在發生RAS突變的情況下，使用dabrafenib治療可能會因這種反應而導致發生非皮膚性惡性腫瘤的風險升高。在一項黑色素瘤輔助治療、比較Tafinlar併用Trametinib和安慰劑的第三期試驗中，接受活性治療的病人，有1% (5/435)出現非皮膚繼發性惡性腫瘤，或是復發性惡性腫瘤，而對照接受安慰劑治療的病人，則有1% (3/432)發生。曾有發生RAS相關性惡性腫瘤的報告，如使用另一種BRAF抑制劑治療(慢性骨髓單核球性白血病與頭頸部非皮膚性SCC)、使用dabrafenib單一療法治療(胰腺癌、膽管腺癌)，以及使用dabrafenib合併MEK抑制劑(trametinib)治療(大腸直腸癌、胰臟癌)。

開始治療之前，病人應進行頭頸部檢查(至少要進行口腔黏膜目視檢查與淋巴結觸診)及胸/腹部電腦斷層(CT)掃描。治療期間，在臨床狀況適合的情況下，應對病人進行監視，可能包括每3個月進行一次頭頸部檢查，以及每6個月進行一次胸/腹部CT掃描。建議在治療前與治療結束時，或臨床上有需要時，進行肛門檢查與骨盆檢查(女性)。應視臨床需要進行全血球計數檢查。

對先前曾經罹患或目前併有RAS突變之癌症的病人，投予dabrafenib前應先權衡治療的效益與風險。當trametinib與dabrafenib合併使用時，trametinib不須因此調整劑量。

停用dabrafenib之後，應繼續監視是否發生非皮膚性續發性/復發性惡性腫瘤6個月，或直到開始進行另一種抗腫瘤治療為止。如果發現異常現象，應依據臨床實務進行處置。

出血

出血的案例，包括嚴重出血及致死性的出血，都曾在使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人中發生(請參閱第8節)。在黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，未出現致死出血事件。更詳盡的資訊請見trametinib仿單(請參閱第5節)。

視力損傷

在臨床試驗中，使用dabrafenib單一療法及與trametinib合併療法的病人，都曾有眼科反應的報告，包括葡萄膜炎、虹膜炎或虹膜睫狀體炎。治療期間應定期監測病人是否發生視覺方面的徵兆與症狀(如視力改變、畏光及眼睛疼痛)。

若局部治療能有效控制眼部發炎，則不需調整劑量。如果葡萄膜炎對局部眼科治療沒有反應，則應暫時停用dabrafenib，直到眼部發炎緩解，再以降一階層的劑量重新開始dabrafenib治療。當trametinib與dabrafenib併用時，trametinib不須因葡萄膜炎而調整劑量。

RPED及RVO也可能發生在使用合併療法的病人中。請參考trametinib的仿單(請參閱第5節)。當與trametinib併用時，dabrafenib不須因RVO或RPED調整劑量。

發燒

在dabrafenib單一療法及與trametinib合併使用的臨床試驗中曾有發生發燒反應的報告(請參閱第8節)。參與單一療法臨床試驗的病人有1%發生嚴重的非感染性發燒事件，其定義為發燒並伴有嚴重寒顫、脫水、低血壓及/或急性腎前性腎功能不全(基礎腎功能正常的受試者)(請參閱第8節)。這些嚴重的非感染性發燒事件通常都是在開始接受dabrafenib單一療法後的第一個月內發生。發生嚴重非感染性發燒事件的病人在暫停給藥及/或降低劑量並施以支持性照護之後都可產生良好的反應。

合併療法中發燒的嚴重度和發生率較高。在有關轉移性黑色素瘤病人的試驗 MEK115306中，合併療法的組別有57%(119/209)的病人通報發燒，其中7%的病人為第三級，相較於dabrafenib單一療法的組別只有33%(69/211)的病人通報發燒，2%的病人為第三級。在有關晚期NSCLC的第三期試驗BRF113928中，dabrafenib併用trametinib (48%，3%為第三級)的發燒發生率和嚴重度稍微高於dabrafenib單一療法(39%，2%為第三級)。

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

在一項黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，Tafinlar併用Trametinib治療組，相較於安慰劑組，發熱的發生率和嚴重度均較高(前者為67% [292/435]，6%為第3/4級；後者為15% [66/432]，< 1%為第3級)。

在dabrafenib單一療法及dabrafenib與trametinib合併使用時，如果病人體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 應中斷治療(請參閱第10節)。如果再度發燒，在出現發燒症狀時中斷治療。應給予解熱藥物如ibuprofen或acetaminophen/paracetamol，針對解熱藥物效果不佳的案例，可考慮使用口服類固醇。應評估病人是否出現感染的徵兆與症狀。一旦燒退之後即可重新開始療程。如果發燒伴有其他嚴重的徵兆或症狀，一旦燒退且臨床狀況適合，應以較低的劑量重新開始治療(請參閱第3節)。

LVEF降低/左心室功能異常

Dabrafenib與trametinib合併使用曾有LVEF降低的案例被通報(請參閱第8節)。更多資訊請參考trametinib的仿單(請參閱第5節)。當與trametinib併用時，dabrafenib不須因此調整劑量。

腎衰竭

使用dabrafenib單一療法治療的病人曾有<1%發生腎衰竭，而使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人則有 $\leq 1\%$ 發生腎衰竭。所觀察到的病例通常都伴有發燒及脫水的現象，並且在暫停給藥及採取支持性措施之後都可產生良好的反應。曾有發生肉芽腫性腎炎的報告(請參閱第8節)。治療期間應定期監測病人的血清肌酸酐。如果肌酸酐升高，在臨床狀況適合的情況下，可能須暫時停用dabrafenib。目前尚未針對腎功能不全(定義為肌酸酐 > 1.5 倍ULN)的病人進行過dabrafenib的試驗，因此，對這類病人應謹慎(請參閱第11節)。

肝臟反應

臨床試驗中，曾有使用dabrafenib與trametinib合併療法發生肝臟不良反應的案例被通報(請參閱第8節)。建議使用合併療法的病人，在開始trametinib治療後每四周檢查一次肝功能，持續六個月。若臨床需要則應繼續監測。更詳細資訊請參考trametinib仿單。

高血壓

曾有使用dabrafenib與trametinib合併療法而導致血壓上升的案例被通報，不論病人使否有高血壓病史(請參閱第8節)。更詳細資訊請參考trametinib仿單。

間質性肺病(ILD)/肺炎

臨床試驗中使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人，曾有肺炎或ILD的案例被通報。請參考trametinib仿單第5節以取得更多資訊。若dabrafenib與trametinib併用，則應以相同劑量繼續dabrafenib治療。

紅疹

臨床試驗中大約有25%使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人被觀察到有紅疹的現象發生。請參考trametinib仿單第5節以取得更多資訊。

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

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

高血糖

在臨床試驗中，具有糖尿病病史的病人接受dabrafenib單方治療後，其中約有14%病人需要更強效的降血糖治療，約3%的病人發生3級和4級高血糖。

在臨床試驗中，具有糖尿病病史的病人接受dabrafenib合併trametinib治療後，其中約有15%病人需要更強效的降血糖治療，約2%的病人發生3級和4級高血糖。先前曾有過有糖尿病或高血糖病史者，在開始接受dabrafenib時以及臨床需要時，應監測血中葡萄糖數值，並根據臨床實務

開始使用或調整降血糖藥物。

G6PD缺乏症

Dabrafenib含有磺胺結構，對G6PD缺乏症病人具有溶血性貧血潛在風險。當G6PD缺乏症病人服用dabrafenib時，應監測溶血性貧血的徵兆。

橫紋肌溶解症

曾有使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人被通報發生橫紋肌溶解症(請參閱8節)。請參考trametinib仿單第5節以取得更多資訊。

胰臟炎

在轉移性黑色素瘤臨床試驗中，使用dabrafenib單一療法或與trametinib併用的合併療法的病人曾有<1%通報發生胰臟炎，而在NSCLC試驗中，dabrafenib併用trametinib合併療法的病人約有4%通報胰臟炎。其中有一例是發生於黑色素瘤病人dabrafenib投藥的第一天，並且在降低劑量重新投藥後又再度發生。在一項黑色素瘤輔助治療的試驗中，接受Tafinlar併用Trametinib治療的病人，有1%通報胰臟炎，而接受安慰劑治療的病人，通報人數則< 1%。如果發生不明原因的腹痛，應立即進行檢查，包括檢測血清澱粉酶與脂肪酶。對發生胰臟炎後重新開始使用dabrafenib的病人，應密切監視。

靜脈栓塞(VTE)/深部靜脈栓塞(DVT)/肺栓塞(PE)

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

胃腸道異常

曾有使用dabrafenib與trametinib合併療法而導致結腸炎、胃腸穿孔的案例被通報，包含死亡案件(請參閱第8節)。請參考trametinib仿單以取得更多資訊。

噬血性淋巴組織球增生症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

在上市後經驗中，已觀察到dabrafenib和trametinib合併使用時出現HLH。如果懷疑HLH，則應中斷療程。如果確認HLH，應停止療程並開始HLH的治療。

其他藥品對dabrafenib的影響

Dabrafenib為CYP2C8與CYP3A4的作用受質。應盡可能避免使用這些酵素的強效誘導劑，因為這些藥物可能會降低dabrafenib的療效(請參閱第7節)。

會升高胃中pH值的藥物可能會降低dabrafenib的生體可用率，因此應盡可能避免使用(請參閱第7節)。

Dabrafenib對其他藥品的影響

Dabrafenib是一種可能會使許多常用藥物療效喪失的代謝酵素誘導劑(請參閱第7節中的範例)。因此，在開始使用dabrafenib治療時，一定要進行藥物使用審查(DUR)。如果無法監測療效及調整劑量，通常應避免將dabrafenib與屬於某些代謝酵素或轉運蛋白之敏感受質的藥物合併使用(請參閱第7節)。

將dabrafenib與warfarin合併投予會導致warfarin的曝藥量降低。將dabrafenib與warfarin併用及停用dabrafenib時應謹慎，並建議進行額外的國際標準化比值(INR)監測(請參閱第7節)。

將dabrafenib與digoxin合併投予可能會導致digoxin的曝藥量降低。將digoxin (一種轉運蛋白的受質)與dabrafenib併用及停用dabrafenib時應謹慎，並建議進行額外的digoxin監測(請參閱第7節)。

5.3 操作機械能力

Dabrafenib對駕駛及操作機械之能力的影響極微。當考慮到病人進行需要判斷、運動及認知技巧之活動的能力時，應權衡病人的臨床狀態與dabrafenib的不良反應概況。應提醒病人疲倦和眼睛

相關問題可能會對這些活動造成影響。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無任何對孕婦使用dabrafenib的資料。動物試驗顯示具有生殖毒性及胚胎胎兒發育毒性，包括致畸作用(請參閱第10.3節)。Dabrafenib不可用於孕婦，除非對母親的潛在效益超越胎兒可能面臨的風險。如果病人在使用dabrafenib期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的危害。當與trametinib併用時，請參考trametinib仿單(請參閱第6節)。

6.2 哺乳

目前並不確知dabrafenib是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，因此不能排除會對餵哺母乳的嬰兒造成危害的可能性。應考慮餵哺母乳對嬰兒的好處及治療對婦女的效益，然後據以做出是要停止餵哺母乳還是停用dabrafenib的決定。

6.3 有生育能力的女性與男性

女性避孕

具生育能力的女性病人在治療期間必須採取有效的避孕措施，dabrafenib停藥後亦應繼續避孕至少4週，trametinib和dabrafenib合併療法停藥後則應繼續避孕持續至少16週。Dabrafenib可能會降低荷爾蒙避孕藥的效果，因此應另外採用其他的避孕方法(請參閱第7節)，如屏障避孕法。

男性避孕

有懷孕、可能懷孕或可能受孕之性伴侶的男性病人(包括已接受結紮手術者)，在接受dabrafenib單一治療期間應持續採取避孕措施，至少到治療結束4周後。若接受dabrafenib及trametinib併用療法，則應持續避孕至少到療程結束16周後。

生育力

目前並無任何和dabrafenib單一療法或與trametinib併用之合併療法相關的人體試驗資料。Dabrafenib可能會損害男性和女性的生育力，因為在動物試驗中曾觀察到對雄性和雌性生殖器官的不良影響(請參閱第10.3節)。應告知正在使用dabrafenib單一療法或與trametinib併用之合併療法的男性病人，可能會有精子生成能力減弱(可能無法逆轉)的風險。

6.4 小兒

BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤

Dabrafenib與trametinib併用治療6歲以上、體重至少26公斤之兒童病人的安全性和有效性是根據成人資料和兒童試驗X2101的資料而確立。在試驗X2101中，C部分和D部分共納入48位病人(1至17歲)，其腫瘤類型如下：LGG (n = 34)、HGG (n = 2)、LCH (n = 11) 和青少年黃色肉芽腫性腎盂腎炎(n = 1)。

Dabrafenib與trametinib併用用於6歲以下兒童病人的安全性及療效尚未確立。Dabrafenib單一療法用於兒童族群病人的安全性及療效尚未確立。以幼齡動物所進行的試驗曾發現在成年動物中未曾觀察到的dabrafenib不良反應。

7 交互作用

其他藥物對dabrafenib的影響

Dabrafenib主要由代謝酵素CYP2C8與CYP3A4代謝，其活性代謝物羥基dabrafenib與去甲基dabrafenib則進一步被CYP3A4代謝。因此，會強效抑制或誘導CYP2C8或CYP3A4之作用的藥物分別可能會升高或降低dabrafenib的濃度。在使用dabrafenib治療期間，如可能應選擇使用其他替代藥物。如果要將強效的抑制劑(如ketoconazole、gemfibrozil、nefazodone、clarithromycin、

ritonavir、saquinavir、telithromycin、itraconazole、voriconazole、posaconazole、atazanavir)和dabrafenib合併投予時應謹慎。應避免將dabrafenib與CYP2C8或CYP3A4的強效誘導劑(如rifampicin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital或聖約翰草(貫葉連翹))合併投予。

和單獨投予dabrafenib 75毫克每日兩次相比較，將ketoconazole (CYP3A4抑制劑) 400毫克每日一次和dabrafenib 75毫克每日兩次合併投予會導致dabrafenib的AUC升高71%，並使dabrafenib的C_{max}升高33%。合併投予會導致羥基與去甲基dabrafenib的AUC升高(分別會升高82%與68%)。羧基dabrafenib的AUC則會降低16%。

和單獨投予dabrafenib 75毫克每日兩次相比較，將gemfibrozil (CYP2C8抑制劑) 600毫克每日兩次和dabrafenib 75毫克每日兩次合併投予會導致dabrafenib的AUC升高47%，但並不會改變dabrafenib的C_{max}。Gemfibrozil對dabrafenib之代謝物的全身曝藥量並不會造成臨床關聯性的影響(≤13%)。

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

Dabrafenib對其他藥物的影響

Dabrafenib是一種酵素誘導劑，並會增進藥物代謝酵素(包括CYP3A4、CYP2Cs與CYP2B6)的合成，也可能會增進轉運蛋白的合成。導致透過這些酵素進行代謝之藥物的血中濃度降低，也可能會影響某些必須經過轉運蛋白的藥物。這些藥物的血中濃度降低可能會導致其臨床作用喪失或減弱。這些藥物之活性代謝物的生成量也有升高的風險。可能會被誘導的酵素包括CYP3A (肝臟與腸道)、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及UGTs (葡萄糖醛酸結合酵素)。Dabrafenib也可能會促進Pgp及其他的轉運蛋白，如MRP-2、BCRP與OATP1B1/1B3的作用。

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

和單獨投予warfarin相比較，合併投予dabrafenib 150毫克每日兩次與warfarin會使S-warfarin與R-warfarin的AUC分別降低37%與33%。S-warfarin與R-warfarin的C_{max}分別會升高18%與19%。

一般認為本品和許多透過代謝或主動運輸排出體外的藥物都會發生交互作用。如果其治療作用對病人極為重要，且不易依據療效或血中濃度的監測結果調整劑量，則應避免使用或謹慎使用這些藥物。在同時使用酵素誘導劑治療的病人中，投予paracetamol後發生肝臟損害的風險可能會較高。

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

- 鎮痛劑(如fentanyl、methadone)
- 抗生素(如clarithromycin、doxycycline)
- 抗癌藥物(如cabazitaxel)
- 抗凝血劑(如acenocoumarol、warfarin (請參閱第5節))
- 抗癲癇藥物(如carbamazepine、phenytoin、primidone、valproic acid)
- 抗精神病藥物(如haloperidol)
- 鈣離子通道阻斷劑(如diltiazem、felodipine、nicardipine、nifedipine、verapamil)
- 強心配醣體(如digoxin，請參閱第5節)
- 皮質類固醇(如dexamethasone、methylprednisolone)
- HIV抗病毒劑(如amprenavir、atazanavir、darunavir、delavirdine、efavirenz、fosamprenavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、saquinavir、tipranavir)

- 荷爾蒙避孕藥(請參閱第6節)
- 安眠藥(如diazepam、midazolam、zolpidem)
- 免疫抑制劑(如cyclosporin、tacrolimus、sirolimus)
- 透過CYP3A4之作用代謝的Statin類藥物(如atorvastatin、simvastatin)

誘導作用可能會在重複投予dabrafenib的3天後開始出現。停用dabrafenib之後，誘導作用會逐漸消退，且CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、UDP葡萄糖醛酸轉移酶(UGT)及轉運體之敏感受質的濃度可能會升高，因此應監視病人是否出現毒性反應，並可能須調整這些藥物的劑量。體外試驗顯示，dabrafenib是一種機制性CYP3A4抑制劑。因此，在最初幾天的治療期間可能會出現短暫的CYP3A4抑制作用。

Dabrafenib對物質轉運系統的影響

體外試驗顯示，dabrafenib乃是人類有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1 (OATP1B1)及OATP1B3的抑制劑，且無法排除其臨床關聯性。因此，將dabrafenib與OATP1B1或OATP1B3的作用受質(如statin類藥物)合併投予時，建議應謹慎。

Dabrafenib為人類有機陽離子轉運多肽(OATP) 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3和BCRP的活體外抑制劑。在16位病人同時給予單一劑量rosuvastatin (OATP1B1、OATP1B3和BCRP受質)以及多劑量dabrafenib(150 mg，每日兩次)後，rosuvastatin的C_{max}升高2.6倍，而AUC僅微幅改變(升高7%)。Rosuvastatin C_{max}升高的情形，不太可能具有臨床重要性。

與trametinib併用

Trametinib 2毫克QD與dabrafenib 150毫克BID合併使用，不會使trametinib或dabrafenib的C_{max}及AUC發生臨床上有意義的改變，dabrafenib的C_{max}及AUC分別會上升16及23%。當trametinib與dabrafenib這個CYP3A4誘導劑併用時，透過人口PK分析預估trametinib的生體可用率會有些微的下降，AUC下降約12%。

當dabrafenib與trametinib併用時，請參考個別仿單的第5及7節，藥物交互作用的指引。

食物對dabrafenib的影響

由於食物會影響dabrafenib的吸收，因此，不論使用dabrafenib單一療法或與trametinib併用的合併療法，都應於餐前至少1小時或餐後至少2小時服用(請參閱第11節)。

兒童族群

目前僅曾針對成人進行交互作用試驗。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

表皮鱗狀細胞癌

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

新發生的原發性黑色素瘤

在dabrafenib單一療法及與trametinib併用之合併療法的臨床試驗中曾有出現新發生之原發性黑色素瘤的報告。這些病例都是以手術切除的方式處理，且不須修改治療的方式(請參閱第5節)。在第二期NSCLC研究(BRF113928)未通報新發生的原發性黑色素瘤。

非皮膚性惡性腫瘤

BRAF野生型細胞曝露於BRAF抑制劑時，MAP激酶傳訊作用會出現活化的現象，這可能會導致發生非皮膚性惡性腫瘤的風險升高，包括帶有RAS突變的腫瘤(請參閱第5節)。在彙整之安全性族群中，使用dabrafenib單一療法的病人有1% (6/586)被通報發生非皮膚性惡性腫瘤，使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人有1% (7/641) 被通報發生非皮膚性惡性腫瘤。曾有在使用dabrafenib單一療法或dabrafenib與trametinib合併療法治療期間發生RAS促發性惡性腫瘤的病例。應依據臨床狀況對病人進行監視。

出血

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

LVEF降低/左心室功能異常

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

發燒

在dabrafenib單一療法及與trametinib併用之合併療法的臨床試驗中曾有發生發燒反應的報告。嚴重發燒的案例在合併療法中較多(請參閱5節)。在使用dabrafenib與trametinib合併療法且有發燒的病人中，約有一半是在治療開始的第一個月內發生，而約有三分之一的病人有3次以上的發燒。接受dabrafenib單一療法之彙整後安全性族群中有1%發生嚴重的非感染性發燒事件，其表現為發燒並伴有嚴重寒顫、脫水、低血壓及/或急性腎前性腎功能不全(基礎腎功能正常的受試者)。這些嚴重的非感染性發燒事件通常都是在治療的第一個月內開始發生。發生嚴重非感染性發燒事件的病人在暫停給藥及/或降低劑量並施以支持性照護之後都可產生良好的反應(請參閱第3節與第5節)。

肝臟反應

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

高血壓

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

關節痛

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

低磷酸鹽血症

在dabrafenib單一療法的臨床試驗彙整後安全性族群(7%)，以及與trametinib併用之合併療法的第三期試驗(3到4%)中，常有發生低磷酸鹽血症的報告。應注意的是，在單一療法中，這些病例約有半數(4%)屬於第3級反應，合併療法中則只有1%屬於第3級反應。

胰臟炎

在使用dabrafenib單一療法及與trametinib併用之合併療法治療的受試者中，曾有發生胰臟炎的報告。如果發生不明原因的腹痛，應立即進行檢查，包括檢測血清澱粉酶與脂肪酶。對發生胰臟炎後重新開始使用dabrafenib的病人，應密切監視(請參閱第5節)。

腎衰竭

因發燒所引起之腎前性氮血症或肉芽腫性腎炎而發生腎衰竭的病例很少見；不過，目前尚未針對腎功能不全(定義為肌酸酐>1.5倍ULN)的病人進行過dabrafenib的試驗。對這類病人應謹慎從事(請參閱第5節)。

特殊族群

老年人

在dabrafenib的彙整後安全性族群中(N=578)，有22%的病人為65歲(含)以上，並有6%的病人為75歲(含)以上。和較年輕的受試者(<65歲)相比較，³ 65歲的受試者有較多人發生必須降低試驗藥物劑量(22%比12%)或暫時停藥(39%比27%)的不良反應。此外，年齡較大的病人發生嚴重不良反應的比例也要高於較年輕的病人(41%比22%)。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並無任何整體性的療效差異。

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

兒童族群

在兒童安全性彙整資料中發現，體重增加的藥物不良反應發生率為15.2% (極常見)。171名病人中有51名病人(29.8%)較基線值增加了≥2 BMI年齡百分比級別。

8.2 臨床試驗經驗

安全性概況摘要

Dabrafenib單一療法的安全性概況的依據為五個臨床試驗，BRF113683 (BREAK-3)、BRF113929 (BREAK-MB)、BRF113710 (BREAK-2)、BRF113220及BRF112680的資料，且一共涵蓋接受dabrafenib 150mg每日兩次的578位BRAF V600變異無法切除或轉移性黑色素瘤病人。使用dabrafenib時最常通報的藥物不良反應(ADRs) (≥15%)為皮膚角化過度、頭痛、發燒、關節痛、疲倦、噁心、乳突瘤、禿髮、皮疹、以及嘔吐。

Dabrafenib與trametinib合併療法的安全性概要曾在接受dabrafenib 150毫克每天兩次和trametinib 2毫克每天一次的641位BRAF V600突變無法切除或轉移性黑色素癌以及晚期非小細胞肺癌病人所彙整之安全性族群評估。在這些病人中，559位為兩個隨機分配、第三期試驗MEK115306(COMBI-d)及MEK116513 (COMBI-v)中接受合併治療的黑色素癌病人；而82位為多中心、非隨機分配、第二期臨床試驗BRF113928中接受合併療法的BRAF V600突變陽性之非小細胞肺癌病人(請參閱第10節)。

Dabrafenib與trametinib合併療法最常見的不良反應(20%)包括發燒、疲倦、噁心、頭痛、寒顫、腹瀉、紅疹、關節痛、高血壓、嘔吐及咳嗽。

不良反應摘要表

所通報的不良反應依MedDRA身體系統器官類別及發生頻率分列於下。發生頻率的分類係採用以下慣例：

極常見	≥1/10
常見	≥1/100至<1/10
少見	≥1/1,000至<1/100
罕見	≥1/10,000至<1/1,000
不明	(無法依現有資料估算)

表5：在彙整後安全性族群(n=578)中，接受dabrafenib治療的病人所發生的不良反應

系統器官類別	發生頻率 (所有等級)	不良反應
良性、惡性及性質未定的腫瘤 (包括囊腫與息肉)	極常見	乳突瘤
	常見	表皮鱗狀細胞癌
	常見	脂漏性角化症
	常見	軟組織瘤(皮贅)
	常見	基底細胞癌
	少見	新發生的原發性黑色素瘤
免疫系統異常	少見	過敏
代謝與營養異常	極常見	食慾降低
	常見	低磷酸鹽血症
	常見	高血糖
神經系統異常	極常見	頭痛
眼睛異常	少見	葡萄膜炎
呼吸道、胸腔與縱膈異常	極常見	咳嗽
胃腸道異常	極常見	噁心
	極常見	嘔吐
	極常見	腹瀉
	常見	便秘
	少見	胰臟炎
皮膚與皮下組織異常	極常見	皮膚角化過度
	極常見	禿髮
	極常見	皮疹
	極常見	掌蹠紅斑觸痛症候群 (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
	常見	皮膚乾燥
	常見	搔癢

	常見	日光性角化症
	常見	皮膚損傷
	常見	紅斑
	常見	光敏感 ¹⁾
	不常見	脂膜炎
肌肉骨骼與結締組織異常	極常見	關節痛
	極常見	肌痛
	極常見	四肢疼痛
腎臟與泌尿系統異常	少見	腎衰竭、急性腎衰竭
	少見	腎炎
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見	發燒
	極常見	疲倦
	極常見	發冷
	極常見	無力
	常見	類流感症狀

¹⁾光敏感曾在上市後案例中收集，在臨床試驗(BRF113683 (BREAK-3)、BRF113929 (BREAK-MB)、BRF113710 (BREAK-2)、BRF113220、及BRF112680)中收集到的事件被歸類為第一級反應並無須調整劑量及。

表6：在彙整後安全性族群(n=641)中，接受dabrafenib與trametinib合併療法的無法切除或轉移性黑色素瘤以及晚期非小細胞肺癌病人所發生的不良反應

系統器官類別	發生頻率 (所有等級)	不良反應Adverse Reactions
感染及傳染性疾病	極常見	泌尿道感染
		鼻咽炎
	常見	蜂窩性組織炎
		毛囊炎
		甲溝炎
		皮疹膿皰
良性、惡性及性質未定的腫瘤	常見	表皮鱗狀細胞癌 ^a
		乳突瘤 ^b
		脂漏性角化症

(包括囊腫與息肉)	少見	新發生的原發性黑色素瘤
		軟組織瘤(皮贅)
血液及淋巴系統異常	極常見	嗜中性球減少
	常見	貧血
		血小板減少
		淋巴球減少
免疫系統異常	少見	藥物過敏反應 ^c
代謝與營養異常	極常見	食慾降低
	常見	脫水
		低血鈉症
		低磷酸鹽血症
		高血糖
神經系統異常	極常見	頭痛
		暈眩
眼睛異常	常見	視力模糊
		視力受損
	少見	脈絡膜視網膜病變
		葡萄膜炎
		視網膜剝離
		眼球周邊水腫
心臟異常	常見	射出分率降低
	少見	心搏徐緩
	不明	心肌炎
血管異常	極常見	高血壓
		出血 ^d
	常見	低血壓
		淋巴水腫
呼吸道、胸腔與縱膈異常	極常見	咳嗽
	常見	呼吸困難

		肺炎
胃腸道異常	極常見	腹痛
		便秘
		腹瀉
		噁心
		嘔吐
	常見	口乾
		口腔炎
	少見	胰臟炎
		胃腸穿孔
		結腸炎
皮膚與皮下組織異常	極常見	皮膚乾燥
		搔癢
		紅疹
		紅斑
	常見	痤瘡性皮膚炎
		日光性角化症
		夜間盜汗
		過度角化
		禿髮
		掌蹠紅斑觸痛症候群 (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
		皮膚損傷
		多汗症
		脂膜炎
		皮膚龜裂
光敏感 ¹⁾		
肌肉骨骼與結締組織異常	極常見	關節痛

		肌痛
		四肢疼痛
		肌肉痙攣 ^a
腎臟與泌尿系統異常	常見	腎衰竭 ^a
	少見	腎炎
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見	疲倦
		發冷
		無力
		周邊水腫
		發燒
	常見	黏膜發炎
類流感症狀		
臉部水腫		
檢驗異常	極常見	丙胺酸轉胺酶升高
		天冬胺酸轉胺酶升高
	常見	血中鹼性磷酸酶升高
		γ-麩胺醯轉移酶升高
		血中肌酸酐磷酸激酶升高
<p>^a cuSCC：皮膚的SCC、原位SCC(鮑恩式症，Bowen's disease)及角化棘皮瘤。</p> <p>^b 乳突狀瘤、皮膚乳突狀瘤。</p> <p>^c 包括藥物過敏反應。</p> <p>^d 各部位出血，包括顱內出血及致命性出血。</p> <p>1) 光敏感曾在上市後案例中收集, 在臨床試驗中收集到的事件被歸類為第一級反應並無須調整劑量。</p>		

有腦轉移的黑色素瘤病人

在BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB)所觀察到，有腦轉移的黑色素瘤病人的安全性資料，與Trametinib併用Tafinlar用於治療轉移性、無法切除之黑色素瘤病人的安全性資訊一致。

不良反應大多為可處置的。整體而言，有10%的受試者因不良反應永久停藥。

在21%的受試者身上有觀察到出血不良反應，其中大多都有復原。BRF117277試驗中觀察到的出血事件與本產品已知的安全性資訊一致。

有一位病人發生顱內腫瘤出血的致死嚴重不良反應。主要死因與癌症、疾病進程及黑色素瘤併發症有關。

黑色素瘤的輔助治療

Tafinlar併用Trametinib

Tafinlar併用Trametinib的安全性，透過一項第III期、隨機分配、雙盲試驗進行評估。試驗中比較Tafinlar併用Trametinib，相較於兩種安慰劑，作為BRAF V600突變陽性的第III期黑色素瘤病人在手術切除後輔助治療的情形(請參閱臨床試驗)。

在Tafinlar 150 mg每日兩次和Trametinib 2 mg每日一次的治療組中，最常見的不良反應(≥ 20%)為發熱、疲倦、噁心、頭痛、皮疹、發冷、腹瀉、嘔吐、關節痛和肌痛。

表7列出試驗BRF115532 (COMBI-AD)內，Tafinlar和Trametinib併用組的藥物不良反應，包含全部級別、發生率≥ 10%的不良反應；或第3和4級、發生率≥ 2%的藥物不良反應；或是具有醫療重要性的不良事件。

藥物不良反應依據國際醫學用語詞典(MedDRA)的系統器官分類列出。在各系統器官分類中，藥物不良反應依發生頻率排序，並優先列出最常發生的藥物不良反應。此外，各藥物不良反應的相關發生率類別乃根據下列規定(國際醫學組織委員會[CIOMS III])進行分類：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)。

表7：黑色素瘤輔助治療 - Tafinlar和Trametinib併用組相較於安慰劑組的藥物不良反應

藥物不良反應	Tafinlar併用Trametinib N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組，所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
感染與寄生蟲感染					
鼻咽炎 ¹⁾	12	<1	12	NR	極常見
血液與淋巴系統異常					
嗜中性白血球減少症 ²⁾	10	5	<1	NR	極常見
代謝與營養異常					
食慾下降	11	<1	6	NR	極常見
神經系統異常					
頭痛 ³⁾	39	1	24	NR	極常見
頭暈 ⁴⁾	11	<1	10	NR	極常見
眼部異常					
葡萄膜炎	1	<1	<1	NR	常見
脈絡膜視網膜病變 ⁵⁾	1	<1	<1	NR	常見
視網膜剝離 ⁶⁾	1	<1	<1	NR	常見
血管性異常					

藥物不良反應	Tafinlar併用Trametinib N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組·所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
出血 ⁷⁾	15	<1	4	<1	極常見
高血壓 ⁸⁾	11	6	8	2	極常見
呼吸道、胸廓與縱膈異常					
咳嗽 ⁹⁾	17	NR	8	NR	極常見
胃腸異常					
噁心	40	<1	20	NR	極常見
腹瀉	33	<1	15	<1	極常見
嘔吐	28	<1	10	NR	極常見
腹痛 ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	極常見
便秘	12	NR	6	NR	極常見
皮膚與皮下組織症狀					
皮疹 ¹¹⁾	37	<1	16	<1	極常見
皮膚乾燥 ¹²⁾	14	NR	9	NR	極常見
痤瘡性皮膚炎	12	<1	2	NR	極常見
紅斑 ¹³⁾	12	NR	3	NR	極常見
搔癢 ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	極常見
掌蹠紅斑觸痛症候群	6	<1	1	<1	常見
肌肉骨骼與結締組織異常					
關節痛	28	<1	14	NR	極常見
肌痛 ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	極常見
四肢疼痛	14	<1	9	NR	極常見
肌肉痙攣 ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	極常見
橫紋肌溶解症	<1	<1	NR	NR	不常見
腎臟與泌尿道異常					
腎衰竭	<1	NR	NR	NR	不常見

藥物不良反應	Tafinlar併用Trametinib N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組·所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
全身性異常與注射部位異常					
發燒 ¹⁷⁾	63	5	11	<1	極常見
疲倦 ¹⁸⁾	59	5	37	<1	極常見
發冷	37	1	4	NR	極常見
周邊水腫 ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	極常見
類流感疾病	15	<1	7	NR	極常見
診察異常					
丙胺酸轉胺酶升高 ²⁰⁾	17	4	2	<1	極常見
天冬胺酸轉胺酶升高 ²¹⁾	16	4	2	<1	極常見
鹼性磷酸酶升高	7	<1	<1	<1	常見
射出分率下降	5	NR	2	<1	常見
<p>1) 鼻咽炎亦包含咽炎。</p> <p>2) 嗜中性球減少症亦包含嗜中性白血球減少症合併發燒，以及嗜中性球計數減少情形符合嗜中性球減少症標準的病例。</p> <p>3) 頭痛亦包含緊張性頭痛。</p> <p>4) 頭暈亦包含眩暈。</p> <p>5) 脈絡膜視網膜病變亦包含脈絡膜視網膜異常。</p> <p>6) 視網膜剝離亦包含黃斑部視網膜色素上皮細胞剝離和視網膜色素上皮細胞剝離。</p> <p>7) 出血包含完整條列的上百項出血事件術語。</p> <p>8) 高血壓亦包含高血壓危象。</p> <p>9) 咳嗽亦包含有痰咳嗽。</p> <p>10) 腹痛亦包含上腹痛和下腹痛。</p> <p>11) 皮疹亦包含斑丘疹、斑狀皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、丘疹、搔癢性皮疹、結節性皮疹、水泡型皮疹和皮疹膿胞。</p> <p>12) 皮膚乾燥亦包含乾燥症和乾皮症。</p> <p>13) 發紅亦包含全身性發紅。</p> <p>14) 皮膚搔癢亦包含全身性搔癢和生殖器官搔癢。</p> <p>15) 肌肉疼痛亦包含肌肉骨骼疼痛和肌肉骨骼胸痛。</p> <p>16) 肌肉痙攣亦包含肌肉骨骼僵硬。</p> <p>17) 發熱亦包含體溫過高。</p> <p>18) 疲倦亦包含虛弱和不適。</p>					

藥物不良反應	Tafinlar併用Trametinib N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組·所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
19) 周邊水腫亦包含周邊腫脹。 20) 丙胺酸轉胺酶升高亦包含肝臟酵素升高、肝功能檢測值升高、肝功能檢測異常和血清胺基轉移酶升高。 21) 天冬胺酸轉胺酶升高亦包含肝臟酵素升高、肝功能檢測值升高、肝功能檢測異常和血清胺基轉移酶升高。 NR：未通報					

BRAF V600E突變之晚期癌症

BRF117019試驗

在一項針對患有BRAF V600E突變癌症之成人病人的多群組、多中心、非隨機分配、開放性試驗中，評估dabrafenib與trametinib併用的安全性(BRF117019試驗)。試驗共納入206位病人，其中36位納入ATC群組，105位納入特定實體腫瘤群組，而65位則納入其他惡性腫瘤群組。病人口服接受dabrafenib 150 mg每天2次及口服trametinib 2 mg每天1次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

在這206位病人中，103位(50%)使用dabrafenib ≥ 1年，以及101位(49%)使用trametinib ≥ 1年。年齡中位數為60歲(範圍：18至89歲)；56%的病人為男性；79%為白種人；34%基期時的ECOG體能狀態為0及60%的ECOG體能狀態為1。

接受dabrafenib併用trametinib治療的病人中，有45%病人曾發生嚴重不良反應。> 5%的病人發生之嚴重不良反應包括發燒(11%)和肺炎(6%)。接受dabrafenib併用trametinib治療的病人中，有3.9%病人曾發生致命性不良反應。> 1%的病人發生致命性不良反應包括敗血症(1.9%)。13%病人因不良反應而永久停止治療。> 1%的病人出現導致永久停止治療的不良反應包括噁心(1.5%)。

55%病人由於不良反應而導致中斷劑量。導致> 5%的病人須中斷劑量之不良反應包括發燒(22%)、發冷(9%)、疲勞(6%)、嗜中性白血球減少(6%)和噁心(5%)。

44%病人由於不良反應而導致調降劑量。導致> 5%病人須調降劑量之不良反應包括發燒(18%)、發冷(8%)和疲勞(6%)。

最常見(≥ 20%)之不良反應，包括實驗室檢測值異常，列於表8和表9。

試驗BRF117019中的不良反應彙整於表8。

表8：試驗BRF117019中接受Dabrafenib併用Trametinib治療的成人病人所發生之不良反應(≥20%)

不良反應	Dabrafenib併用Trametinib ^a (樣本數 = 206)	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
一般性		

發燒	55	4.9
疲倦 ^b	50	5
發冷	30	0.5
周邊水腫 ^c	22	0
胃腸道		
噁心	40	1.5
便秘	27	0
嘔吐	27	1.5
腹瀉	26	2.9
皮膚		
皮疹 ^d	40	2.4
神經系統		
頭痛	30	1.5
血管性異常		
出血 ^e	29	4.4
呼吸		
咳嗽 ^f	29	0
肌肉骨骼和結締組織		
肌痛 ^g	24	0.5
關節痛	23	0.5

a 美國國家癌症研究所(NCI)常見不良事件評價標準(CTCAE)版本4.0

b 包括疲倦、無力和不適。

c 包括周邊水腫和周邊腫脹。

d 包括皮疹、斑丘疹、紅疹、膿皰性皮疹和丘疹。

e 包括鼻出血、血尿、挫傷、血腫、咳血、結膜出血、便血、直腸出血、痔瘡出血、黑便、紫斑、眼挫傷、眼出血、胃出血、牙齦出血、嘔血、顱內出血、出血性中風、血胸、瘀血傾向增加、大腸出血、口腔出血、出血斑、咽部出血、凝血酶原時間延長、肺部血腫、視網膜出血、陰道出血和玻璃體出血。

f 包括咳嗽和咳嗽有痰。

g 包括肌痛、肌肉骨骼胸痛和肌肉骨骼疼痛。

接受dabrafenib與trametinib併用的成人病人中，< 20%的病人出現的臨床相關不良反應包括射出分率下降(8%)、葡萄膜炎(1.9%)和過敏性反應(1.9%)。

試驗BRF117019中的實驗室檢測值異常彙整於表9。

表9：試驗BRF117019中接受Dabrafenib併用Trametinib治療的成人病患，選擇相較於基期惡化的實驗室檢測值異常(≥20%)

實驗室檢測值異常	Dabrafenib併用Trametinib ^a	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
化學		
高血糖	61	8
鈉降低	35	10
鎂降低	24	0
肌酸酐增加	21	1.5
肝臟		
鹼性磷酸酶上升	51	5
AST上升	51	4.6
ALT上升	39	3
血液學		
血紅素減少	44	9

^a 根據有基準值和至少一個治療後數值的病人人數，用於計算比率的分母介於199到202之間。

CTMT212X2101 (X2101)試驗

試驗X2101為一項針對患有難治型或復發性實體腫瘤活化之兒童病人(樣本數=48)的多中心、開放性、多群組試驗，試驗中評估了dabrafenib與trametinib併用的安全性。Dabrafenib暴露期間中位數在C部分和D部分中分別為20.8和24.9個月。Trametinib暴露期間中位數在C部分(劑量調升)和D部分(群組擴增)中分別為20.8和24.4個月。接受dabrafenib併用trametinib的兒童病人年齡中位數為9歲(範圍：1-17歲)。

接受dabrafenib併用trametinib治療的病人中，有46%病人曾發生嚴重不良反應。> 5%病人發生之嚴重不良反應包括發燒(25%)和射出分率下降(6%)。21%病人因不良反應而永久停止治療。導致>3%病人永久停止治療之不良反應包括丙胺酸轉胺酶(ALT)增加(6%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加(4.2%)和射出分率下降(4.2%)。73%病人由於不良反應而導致中斷劑量。導致>5%病人須中斷劑量之不良反應包括發燒(56%)、嘔吐(19%)、嗜中性白血球低下(13%)、皮疹(13%)、射出分率下降(6%)和葡萄膜炎(6%)。

25%病人由於不良反應而導致調降劑量。導致>5%病人須調降劑量之不良反應包括發燒(13%)。最常見(≥ 20%)之不良反應，包括實驗室檢測值異常，列於表10和表11。

試驗X2101中的不良反應彙整於表10。

表10：試驗X2101中接受Dabrafenib併用Trametinib治療的兒童病人所發生之不良反應(≥20%)^a

不良反應	Dabrafenib併用Trametinib (樣本數=48)	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
一般性		
發燒	75	17
疲倦 ^b	48	0
皮膚		
皮疹 ^c	73	2.1
皮膚乾燥	48	0
痤瘡性皮膚炎 ^d	40	0
胃腸道		
嘔吐	52	4.2
腹瀉	42	2.1
腹痛 ^e	33	4.2
噁心	33	2.1
便秘	23	0
呼吸		
咳嗽	44	0
神經系統		
頭痛	35	0
血管異常		
出血 ^f	33	0
感染		
甲溝炎	23	0

^a 美國國家癌症研究所(NCI)常見不良事件評價標準(CTCAE)版本4.0。

^b 包括疲倦、無力和不適。

^c 包括皮疹、斑丘疹、紅疹、丘疹、膿皰性皮疹和斑疹。

d 包括痤瘡性皮膚炎和痤瘡。

e 包含腹痛和上腹痛。

f 包括鼻出血、血尿、挫傷、血腫、瘀斑、直腸出血和紅血球計數下降。

試驗X2101中的實驗室檢測值異常彙整於表11。

表11：對於試驗X2101中接受Dabrafenib併用Trametinib治療的兒童病人，相較於基準期惡化的特定實驗室檢測值異常(≥ 20%)

實驗室檢測值異常	Dabrafenib併用Trametinib ^a	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
化學		
高血糖	65	2.2
低白蛋白血症	48	2.1
低血鈣症	40	2.1
磷酸鹽降低	38	0
鎂離子降低	33	2.1
高血鈉症	27	0
低血鉀症	21	2.1
肝臟		
AST上升	55	4.2
ALT上升	40	6
鹼性磷酸酶上升	28	6
總膽紅素上升	21	2.1
血液學		
血紅素減少	60	6
嗜中性白血球減少	49	28

a 根據有基準值和至少一個治療後數值的病人人數，用於計算比率的分母從39到48不等。

8.3 上市後經驗

來自臨床試驗統整及上市後經驗的藥物不良反應

以下藥物不良反應是來自dabrafenib和trametinib合併療法的上市後經驗，包括自主通報。因上市後不良反應的通報族群大小未知，並非總是能夠有效地評估發生頻率。在適當的情況下，會透過彙整各適應症臨床試驗的資料來計算發生頻率。這些不良反應是根據MedDRA的系統器官分類

列舉。再按照嚴重度由重至輕依序排列各分類中的項目。

表12：來自各適應症臨床試驗統整及上市後經驗的藥物不良反應

藥物不良反應	發生頻率
心臟異常	
房室傳導阻滯 ¹	不常見
束支傳導阻滯 ²	罕見
免疫系統異常	
類肉瘤症(Sarcoidosis)	不常見
噬血性淋巴組織球增生症(HLH)	未知
血管異常	
靜脈栓塞(VTE) ³	常見
1) 房室傳導阻滯包括房室傳導阻滯、一度房室傳導阻滯、二度房室傳導阻滯及完全房室傳導阻滯	
2) 束支傳導阻滯包括束支傳導阻滯、右束支傳導阻滯及左束支傳導阻滯	
3) 靜脈栓塞包括肺靜脈栓塞及深層靜脈血栓	

9 過量

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

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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

在生化分析中所獲得的臨床前資料顯示，dabrafenib可抑制密碼子600突變所造成活化的BRAF激酶(表13)。

表13：Dabrafenib對RAF激酶的激酶抑制活性

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

體外試驗及動物模型試驗顯示，dabrafenib會抑制BRAF V600突變型黑色素瘤細胞譜系的下游

藥效學生物標記(磷酸化ERK)，也會抑制其細胞生長作用。

在患有BRAF V600突變陽性黑色素瘤的受試者中，相對於基礎值，投予dabrafenib會使腫瘤的磷酸化ERK受到抑制。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：BRAF激酶抑制劑，ATC編碼：L01EC02。

與trametinib併用

Trametinib是一種可逆、高選擇性的有絲分裂活化細胞外訊號調節激酶(MEK1)及MEK2的異位抑制劑。MEK蛋白是細胞外訊號激酶(ERK)路徑的組成之一。由於trametinib和dabrafenib能抑制此路徑上的兩種激酶，MEK及RAF，因此合併使用能有共同抑制的作用。體外試驗顯示，dabrafenib與trametinib合併使用對BRAF V600突變陽性的黑色素瘤有腫瘤細胞株抑制效果，體內試驗則顯示能延緩BRAF V600突變陽性黑色素瘤之異種移植腫瘤產生抗藥性。

確認BRAF突變狀態

使用dabrafenib單一療法或與trametinib併用之合併療法前，必須以經過確效的檢測方法確認病人的腫瘤狀態為BRAF V600突變陽性。在第II與第III期臨床試驗中，篩選適合的病人時必須集中檢測BRAF V600突變，亦即針對最新取得的腫瘤樣本進行BRAF突變分析。以試驗專用分析(IUO)檢測原發腫瘤或轉移部位的腫瘤。此IUO是一種具有對偶基因特異性的聚合酶連鎖反應(PCR)分析，可針對以福馬林固定並以石蠟包覆(FFPE)之腫瘤組織中所提取的DNA進行分析。此分析專門用於鑑別V600E與V600K突變。只有罹患BRAF V600E或V600K突變陽性腫瘤的病人適合參與試驗。

之後再以有CE認證標記的bioMerieux (bMx) THxID BRAF確認分析重新檢測所有病人的樣本。bMx THxID BRAF分析是一種具有對偶基因特異性的PCR分析，可針對FFPE腫瘤組織中所提取的DNA進行分析。此分析可檢測BRAF V600E與V600K突變，且具有高度的敏感性(利用FFPE組織中所提取的DNA，在野生型基因序列中，最低可檢出5%的V600E與V600K序列)。採用追溯性雙向Sanger定序分析所進行的非臨床試驗與臨床試驗顯示，此分析亦可檢測較不常見的BRAF V600D突變與V600E/K601E突變，但敏感度較低。在非臨床試驗與臨床試驗中(n=876)，就THxID BRAF分析結果為突變陽性，隨後並以參考方法進行定序的樣本而言，此分析的特異性為94%。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚未對dabrafenib進行過致癌性研究。在以細菌及哺乳類動物細胞培養物所進行的體外試驗，以及一項活體齧齒動物微核分析中，dabrafenib皆未出現致突變性或染色體誘裂性。在綜合的大鼠雌性生育力、早期胚胎發育及胚胎胎兒發育研究中，在300毫克/公斤/日(以AUC為比較基礎，約相當於人類臨床曝藥量的3倍)的劑量下，懷孕母鼠的卵巢黃體數量有減少的現象，但對發情週期、交配能力或生育力指標皆無任何影響。在300毫克/公斤/日的劑量下曾觀察到發育毒性，包括胚胎死亡與心室中隔缺損，在≥20毫克/公斤/日(以AUC為比較基礎，≥0.5倍人類臨床曝藥量)的劑量下也曾觀察到骨骼發育延遲及胎兒體重減輕的現象。

目前尚未對dabrafenib進行過雄性生育力研究。不過，在大鼠和狗的重複投藥試驗中，曾觀察到睪丸變性/衰竭的現象(以AUC為比較基礎，≥0.2倍人類臨床曝藥量)。在經過4週的恢復期之後，大鼠和狗的睪丸變化仍未消退。

在狗的試驗中曾觀察到心血管影響，包括冠狀動脈變性/壞死及/或出血、心臟房室瓣肥大/出血、以及心房纖維血管增生(以AUC為比較基礎，≥2倍人類臨床曝藥量)。在小鼠的試驗中曾於數種不同組織觀察到灶性血管/血管周邊組織發炎的現象，在大鼠的試驗中也發現，肝動脈變性及自發性心肌細胞變性合併發炎反應(自發性心肌病變)的發生率有升高的現象(大鼠和小鼠中的曝

藥量分別為 ≥ 0.5 倍及 0.6 倍人類臨床曝藥量)。在小鼠的試驗中曾觀察到肝臟影響，包括肝細胞壞死及發炎(≥ 0.6 倍人類臨床曝藥量)。在 ≥ 20 毫克/公斤/日(以AUC為比較基礎， ≥ 9 倍人類臨床曝藥量)的劑量下，曾在部份狗隻中觀察到肺臟支氣管肺泡發炎的現象，並伴有呼吸短淺及/或費力的現象。

在投予dabrafenib的狗和大鼠中曾觀察到可逆轉的血液學影響。在最長達13週的狗和大鼠的試驗中，曾觀察到網狀細胞計數及/或紅血球總量降低的現象(曝藥量分別為 ≥ 10 倍及 1.4 倍人類臨床曝藥量)。

在一項以大鼠進行的幼齡動物毒性試驗中，曾觀察到生長影響(長骨長度較短)、腎毒性(腎小管沉積、腎皮質囊腫與腎小管嗜鹼性球增多的發生率升高、以及尿素及/或肌酸酐濃度可逆性升高)、睪丸毒性(睪丸變性與細精管擴張)(根據AUC，相當於 ≥ 0.2 倍人類成人臨床暴露量)。

一項體外小鼠纖維母細胞3T3中性紅吸收 (Neutral Red Uptake [NRU])分析及一項對無毛小鼠投與 ≥ 100 毫克/公斤劑量(根據 C_{max} ，相當於 > 44 倍的臨床暴露量)的口服光毒性試驗分析顯示，dabrafenib具有光毒性。

與trametinib併用

在一項以trametinib併用dabrafenib 4週的犬隻研究中，在比犬隻單用trametinib時更低的暴露量下，曾觀察到胃腸毒性的徵象，以及胸腺中淋巴組織細胞密度的下降。除此之外，所觀察到的毒性反應都與相對應的單一療法試驗中的觀察結果類似。

11 藥物動力學特性

吸收

Dabrafenib在口服吸收之後，達到尖峰血中濃度的中位時間為投藥後2小時。口服dabrafenib的平均絕對生體可用率為95% (90% CI: 81, 110%)。投予單劑量藥物之後，在12至300毫克的範圍內，dabrafenib的曝藥量(C_{max} 與AUC)會以和劑量成比例的模式升高，但在以每日兩次的方式重複投藥之後，曝藥量的升高模式要低於和劑量成比例的模式。在重複投藥時，曝藥量有降低的現象，這可能是因為藥物本身的代謝作用受到誘導的緣故。第18天/第1天的平均蓄積AUC比值為0.73。在投予150毫克每日兩次的劑量之後， C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 與投藥前濃度(C_t)的幾何平均值分別為1478 ng/ml、4341 ng*hr/ml與26 ng/ml。

和空腹狀態相比較，將dabrafenib與食物併服會降低其生體可用率(C_{max} 與AUC分別會降低51%與31%)，並會延遲dabrafenib膠囊的吸收。

分佈

Dabrafenib會與人類的血漿蛋白結合，結合率為99.7%。靜脈注射微劑量後的穩定狀態分佈體積為46升。

生體轉化

Dabrafenib的代謝主要是透過CYP2C8與CYP3A4的作用形成羥基dabrafenib，然後再進一步透過CYP3A4的作用氧化成羧基dabrafenib。羧基dabrafenib會經由一種非酵素過程脫去羧基，形成去甲基dabrafenib。羧基dabrafenib會排入膽汁和尿液。去甲基dabrafenib可能也會在腸道中形成，並會被再吸收進入體內。去甲基dabrafenib會被CYP3A4代謝成氧化代謝物。羥基dabrafenib的終端半衰期和原形藥物的半衰期(10小時)相近，而羧基與去甲基代謝物的半衰期則較長(21-22小時)。重複投藥之後，羥基、羧基及去甲基dabrafenib等代謝物與原形藥物的平均AUC比值分別為0.9、11與0.7。根據曝藥量、相對效力及藥物動力學特性，羥基與去甲基dabrafenib都可能促進dabrafenib的臨床活性；而羧基dabrafenib則不太可能會產生明顯的影響。

Dabrafenib在體外試驗中為人類P-醣蛋白(Pgp)與鼠源BCRP的受質。然而，這些轉運蛋白幾乎不會影響dabrafenib的口服生體可用率和排除，且與Pgp或BCRP抑制劑發生臨床相關藥物間交互作用的風險甚低。在體外試驗中，dabrafenib及其三種主要代謝物均未顯示為Pgp的抑制劑。

Dabrafenib和desmethyl-dabrafenib也顯示為人類乳癌抗性蛋白(BCRP)的中等抑制劑；然而，依據臨床使用藥物曝露量，幾乎沒有發生藥物間交互作用的風險。

儘管dabrafenib及其代謝物hydroxy-dabrafenib、carboxy-dabrafenib和desmethyl-dabrafenib在體外試驗中為人類有機陰離子轉運蛋白(OAT) 1和OAT3的抑制劑，但依據臨床使用藥物曝露量，幾乎沒有發生藥物間交互作用的風險。

排除

靜脈注射單劑微劑量後的終端半衰期為2.6小時。口服單劑dabrafenib後的終端半衰期為8小時，這是因為口服給藥後的排除速率被吸收速率限制的緣故(翻轉型藥物動力學)。IV血漿廓清率為12升/小時。

口服一劑之後，dabrafenib的主要排除途徑為透過CYP3A4與CYP2C8的作用進行代謝。

Dabrafenib的相關物質主要都是排入糞便，在糞便中可檢出71%的口服劑量，在尿液中僅檢出23% (代謝物)。

特殊病人族群

肝功能不全

一項族群藥物動力學分析顯示，膽紅素及/或AST的濃度輕度升高(根據美國國家癌症研究院[NCI]的分類)對dabrafenib的口服廓清率並不會造成明顯的影響。此外，輕度肝功能不全(以膽紅素及AST為依據)對dabrafenib之代謝物的血中濃度也沒有明顯的影響。目前並無任何用於中至重度肝功能不全病人的資料。由於肝臟代謝與膽汁排泄乃是dabrafenib及其代謝物的主要排除途徑，dabrafenib用於中至重度肝功能不全的病人時應特別小心(請參閱第3節)。

腎功能不全

一項族群藥物動力學分析顯示，輕度腎功能不全並不會影響dabrafenib的口服廓清率。雖然用於中度腎功能不全病人的資料有限，但這些資料顯示並不會造成任何具臨床關聯性的影響。目前並無任何用於重度腎功能不全病人的資料(請參閱第3節)。

老年人

根據族群藥物動力學分析的結果，年齡對dabrafenib的藥物動力學並無任何明顯影響。年齡超過75歲乃是羧基與去甲基dabrafenib之血中濃度的重要預測指標，年齡≥75歲之受試者中的曝藥量要比<75歲的受試者高出40%。

體重與性別

根據族群藥物動力學分析的結果，性別及體重會影響dabrafenib的口服廓清率；體重也會影響口服後的分佈體積與分佈廓清率。一般並不認為這些藥物動力學差異具有臨床關聯性。

種族

依據族群藥動學分析，亞洲人和白種人病人間在dabrafenib藥動學方面未表現出顯著差異。現有的資料尚不足以評估種族對dabrafenib之藥物動力學的可能影響。

兒童族群

評估109位兒童病人於單次或重複體重調整用藥後dabrafenib的藥物動力學。Dabrafenib以建議的體重調整劑量用於兒童病人，其藥物動力學暴露量落在成人中觀察到的範圍內。

12 臨床試驗資料

黑色素瘤

- Dabrafenib與trametinib合併療法

未曾接受治療的病人

以trametinib建議劑量(2 mg每天一次)併用dabrafenib (150 mg每天兩次)治療帶有BRAF V600突變的無法切除或轉移性黑色素瘤成年病人時的安全性及療效，曾在兩項第III期試驗及一項支持性第I/II期試驗中被探討。

MEK115306 (COMBI-d)試驗

MEK115306是一項第III期、隨機、雙盲試驗，目的是在罹患無法切除(第IIIC期)或轉移性(第IV期) BRAF V600E/K突變陽性皮膚黑色素瘤的受試者中，比較dabrafenib + trametinib併用療法相較於 dabrafenib + 安慰劑療法作為第一線療法時的表現。該試驗的主要評估指標為無惡化存活期 (PFS)，而關鍵次要評估指標為整體存活期(OS)。受試者係以乳酸脫氫酶(LDH)濃度(區分>正常值上限[ULN]與≤ ULN)以及BRAF突變(區分V600E與V600K)分層。

共有423名受試者以1:1的比例被隨機分配至併用療法(N = 211)或dabrafenib (N = 212)其中一種療法。多數受試者都是白種人(> 99%)和男性(53%)，且年齡中位數為56歲(28% ≥ 65歲)。大多數的受試者都患有第IVM1c期疾病(67%)。多數受試者在基期時的LDH ≤ ULN (65%)、ECOG體能狀態為0分(72%)，且患有臟器疾病(73%)。大多數的受試者都帶有BRAF V600E突變(85%)。該試驗並未納入罹患腦部轉移的受試者。

整體存活期中位數及第1、2、3、4、5年存活率在表14內呈現。第5年整體存活期分析顯示，相較於 dabrafenib單一療法組，併用drabrafenib與trametinib的組別持續表現臨床效益。併用組的整體存活期中位數約比單一療法組長7個月(25.8個月vs.18.7個月)，且5年的存活率在併用組為32%，單一療法組則為27%(表14，圖1)。Kaplan-Meier整體存活率曲線在第3到5年呈現平穩(圖1)。

在基期乳糖脫氫酶正常的病人中，併用組的5年存活率為40%(95%CI：31.2，48.4)，單一療法組則為33%(95%CI：25.0，41.0)。在基期乳糖脫氫酶上升的病人中，併用組的5年存活率為16%(95%CI：8.4，26.0)，單一療法組則為14%(95%CI：6.8，23.1)。

表14：COMBI-d整體存活分析(ITT組群)

	整體存活期分析*		3年存活期分析*		5年存活期分析*	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (n=212)
病人數						
死亡, n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
整體存活期(月)						
中位數 (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.7)	26.7 (19.0, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
風險比率 (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.75 (0.58, 0.96)		0.80 (0.63, 1.01)	
P值	0.011		NA		NA	
整體存活率%, (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)			

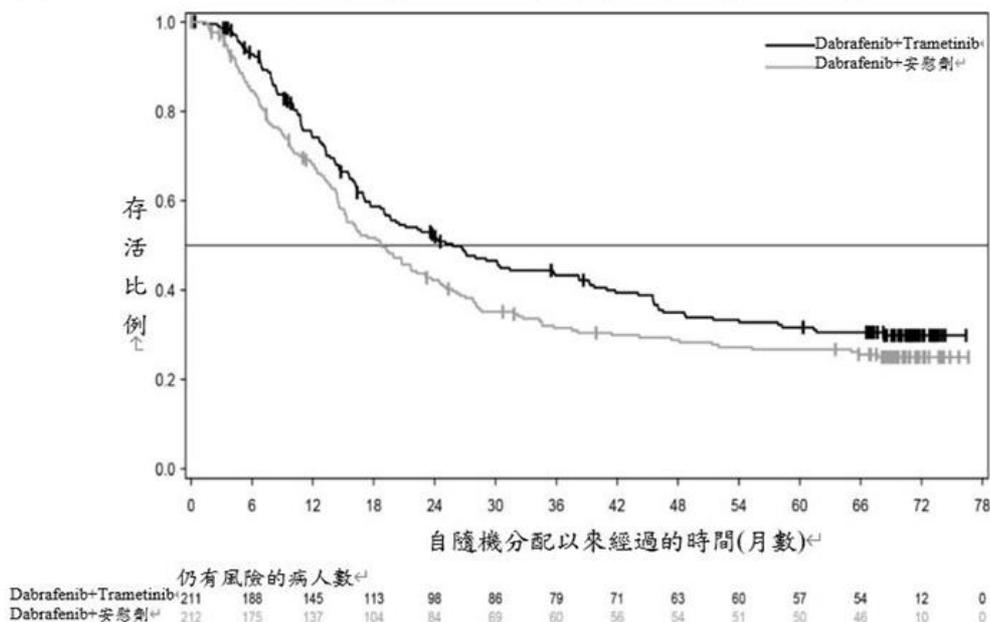
l)

第1年	74 (66.8, 79.0)	68 (60.8, 73.5)
第2年	52 (44.7, 58.6)	42 (35.4, 48.9)
第3年	43 (36.2, 50.1)	31 (25.1, 37.9)
第4年	35 (28.2, 41.8)	29 (22.7, 35.2)
第5年	32 (25.1, 38.3)	27 (20.7, 33.0)

*存活期分析資料截止日：12-Jan-2015；3年存活期分析資料截止日：15-Feb-2016；5年存活期分析資料截止日：10-Dec-2018

NR = Not reached, NA = Not applicable

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



相較於單一療法組，併用組的主要指標PFS在5年間持續表現臨床有意義改善；其整體反應率(ORR)也有觀察到臨床有意義改善，且反應期間(DoR)也較長(表15)。

表15：MEK115306 (COMBI-d) 試驗的療效結果

評估指標	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)
截止日期	2013年8月26日	2015年1月12日	2016年2月15日	2018年12月10日				
無惡化存活期(PFS) ^a								

疾病惡化或死亡·n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 (78)
PFS中位數(月) (95 % 信賴區間)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)	10.2 (8.0, 12.8)	7.6 (5.8, 9.3)	10.2 (8.1, 12.8)	8.8 (5.9, 9.3)
危險比 (95 % 信賴區間)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)		0.71 (0.57, 0.88)		0.73 (0.59, 0.91)	
P值	0.035		<0.001		NA		NA	
整體反應率(ORR) ^b (95 % 信賴區間)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8, 74.8)	53 (46.3, 60.2)	68 (61.5, 74.5)	55 (47.8, 61.5)	69 (62.5, 75.4)	54 (46.8, 60.6)
ORR差值 (95 % 信賴區間)	15 ^e (5.9, 24.5)		15 ^e (6.0, 24.5)		NA		NA	
P 值	0.0015		0.0014 ^g					
反應期間(DoR)^c								
中位數(月) (95 % 信賴區間)	9.2 ^d (7.4, NR)	10.2 ^d (7.5, NR)	12.9 (9.4, 19.5)	10.6 (9.1, 13.8)	12.0 (9.3, 17.1)	10.6 (8.3, 12.9)	12.9 (9.3, 18.4)	10.2 (8.3, 13.8)
a – 無惡化存活期(試驗主持人評估) b – 整體反應率=完全反應+部分反應 c – 反應期間 d – 在數據通報時，大多數 (≥59%) 主持人評估反應仍在持續進行								

e – ORR差值是以未四捨五入的ORR結果計算出

f – 在第3年分析時，有兩位病人被視為疾病惡化或死亡，但在此之前有一段時間缺乏適當評估，因此第5年時未納入分析。

g – 更新分析非預先排定且p值並未針對多重檢定調整。

NR = 未達成

NA = 不適用

MEK 116513 (COMBI-v) 試驗

MEK116513號試驗是一項2組、隨機、開放標示、第III期試驗，目的是在BRAF V600突變陽性轉移性黑色素瘤中，比較dabrafenib + trametinib併用療法與vemurafenib單一療法的表現。該試驗的主要評估指標為整體存活期(OS)，而關鍵次要評估指標為無惡化期存活率(PFS)。受試者係以乳酸脫氫酶(LDH)濃度(區分>正常值上限[ULN]與≤ ULN)以及BRAF突變(區分V600E與V600K)分層。

共有704名受試者以1:1的比例被隨機分配至併用療法或vemurafenib單一療法。多數受試者都是白種人(> 96%)和男性(55%)，且年齡中位數為55歲(24% ≥ 65歲)。大多數的受試者都患有第IV M1c期疾病(整體61%)。多數受試者在基期時的LDH ≤ ULN (67%)、ECOG體能狀態為0分(70%)，且患有臟器疾病(78%)。整體而言，54%的受試者在基期時罹病部位< 3處。大多數的受試者都患有BRAF V600E突變陽性黑色素瘤(89%)。該試驗並未納入罹患腦部轉移的受試者。

第5年的存活期分析顯示，相較於vemurafenib單一療法，dabrafenib和trametinib併用療法持續表現臨床效益；併用組的中位數存活期約較單一療法組長8個月(26.0個月vs.17.8個月)，且併用組的5年存活率是36%，而vemurafenib單一療法組則為23%(表16，圖2)。Kaplan-Meier整體存活率曲線在第3到5年呈現平穩(圖2)。

在基期乳酸脫氫酶正常的病人中，併用組的第5年整體存活率為46%(95%CI: 38.8, 52.0)，單一療法組則為28%(95% CI: 22.5, 34.6)；基期乳酸脫氫酶上升的病人中，併用組的第5年整體存活率為16%(95%CI: 9.3, 23.3)，單一療法組則為10%(95%CI: 5.1, 17.4)。

表16：MEK116513整體存活率分析(COMBI-v)

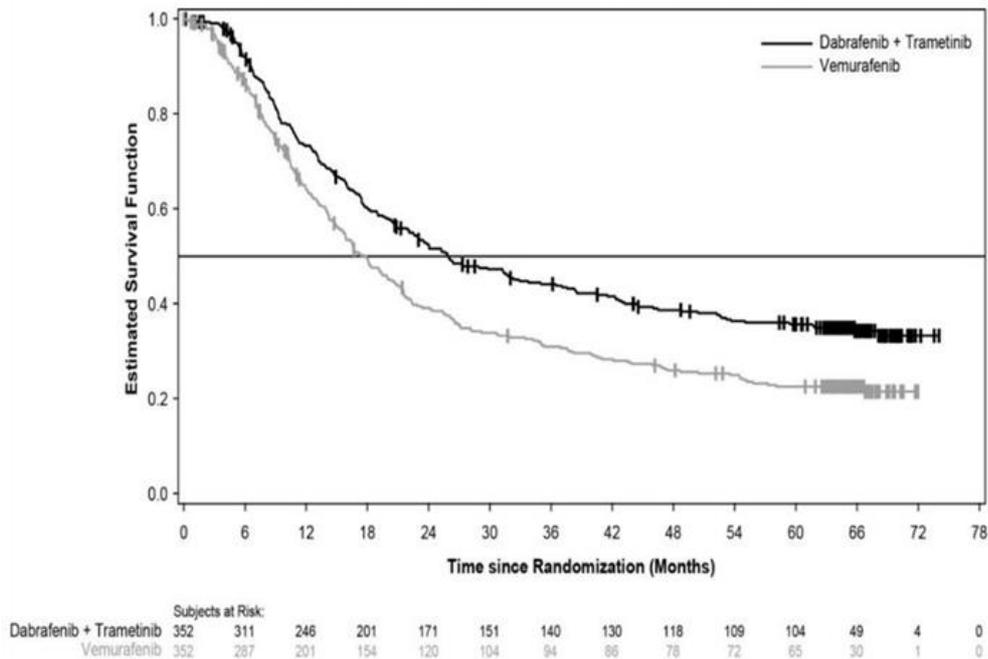
	整體存活期分析*		3年整體存活期分析*		5年整體存活期分析*	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
病人人數						
死亡n(%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
整體存活(月)						
中位數 (95%CI)	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)	26.1 (22.6, 35.1)	17.8 (15.6, 20.7)	26.0 (22.1, 33.8)	17.8 (15.6, 20.7)
調整後之風險率 (95%CI)	0.69 (0.53, 0.89)		0.68 (0.56, 0.83)		0.70 (0.58, 0.84)	

p值	0.0005	NA	NA
整體存活率% (95%CI)	Dabrafenib+Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)
第1年	72 (67, 77)		65 (59, 70)
第2年	53 (47.1, 57.8)		39 (33.8, 44.5)
第3年	44 (38.8, 49.4)		31 (25.9, 36.2)
第4年	39 (33.4, 44.0)		26 (21.3, 31.0)
第5年	36 (30.5, 40.9)		23 (18.1, 27.4)

NR=未達到，NA=不適用

*整體存活期分析資料截止日：2014年4月17日，3年存活期分析資料截止日：2016年7月15日，5年分析資料截止日：2018年10月8日

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



相較於vemurafenib單一療法組，併用組的次要指標PFS在5年間持續表現臨床有意義改善；其整體反應率(ORR)也有觀察到臨床有意義改善，且反應期間(DoR)也較長(表17)。

表17：MEK116513(COMBI-v)試驗的療效結果

評估指標	主要分析*		3年分析*		5年分析*	
	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
無惡化存活期(PFS) ^a						

疾病惡化或死亡, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
PFS中位數(月) (95 % 信賴區間)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)	12.1 (9.7, 14.7)	7.3 (5.7, 7.8)	12.1 (9.7, 14.7)	7.3 (6.0, 8.1)
危險比 (95 % 信賴區間)	0.56 (0.46, 0.69)		0.61 (0.51, 0.73)		0.62 (0.52, 0.74)	
P值	<0.001		NA		NA	
整體反應率(ORR) ^b (95 %信賴區間)	64 (59.1, 69.4)	51 (46.1, 56.8)	67 (61.9, 71.9)	53 (47.8, 58.4)	67 (62.2, 72.2)	53 (47.2, 57.9)
ORR差值 (95 % 信賴區間)	13 (5.7, 20.2)		NA		NA	
P值	0.0005		NA		NA	
反應期間(DoR)						
中位數 (月) (95 % 信賴區間)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)	13.8 (11.3, 17.7)	7.9 (7.4, 9.3)	13.8 (11.3, 18.6)	8.5 (7.4, 9.3)

主要分析資料截止日：2014年4月17日，3年分析資料截止日：2016年2月15日，5年分析資料截止日：2018年10月8日

PFS=無惡化存活期；NA=不適用

先前的BRAF抑制劑療法

目前對曾使用BRAF抑制劑時惡化、後來併用trametinib與dabrafenib的病人中，目前相關資料有限。

BRF113220號試驗的B部分包含一個由26名於使用BRAF抑制劑時惡化的病人所組成的群組。

Trametinib 2 毫克每天一次 + dabrafenib 150毫克每天兩次併用療法，在先前使用BRAF抑制劑時惡化的病人中展現出的臨床活性有限(請參閱第5節)。由試驗主持人評定且經確認的反應率為15% (95% CI：4.4, 34.9)，而PFS中位數為3.6個月(95% CI：1.9, 5.2)。在45名於本試驗C部分中，從dabrafenib單一療法換成trametinib 2 mg每天一次 + dabrafenib 150 mg每天兩次之併用療法的病人中，也觀察到類似的結果。在這些病人中，可觀察到經確認之反應率為13% (95% CI：5.0, 27.0)，而PFS中位數為3.6個月(95% CI：2, 4)。

- Dabrafenib單一療法

有3項試驗(BRF113683 [BREAK-3]、BRF113929 [BREAK-MB]和BRF113710 [BREAK-2])曾針對患有BRAF V600突變陽性且無法切除或有轉移現象之黑色素瘤的成人病人，包括發生BRAF V600E及

/或V600K突變的病人，評估使用dabrafenib治療的療效。

這些試驗共收錄402位發生BRAF V600E突變的受試者及49位發生BRAF V600K突變的受試者。患有由V600E以外之BRAF突變所促發之黑色素瘤的病人都被排除於療效確認試驗之外，至於單臂試驗中的發生V600K突變的病人，其療效較V600E突變者為低。

在發生V600E及V600K以外之BRAF V600突變的黑色素瘤病人方面，目前並無任何相關的資料。目前尚未研究過dabrafenib對先前曾使用蛋白質激酶抑制劑治療之病人的療效。

先前未接受治療的病人(第III期試驗[BREAK-3]的結果)

有一項第III期、隨機、開放性試驗[BREAK-3]曾評估過dabrafenib的療效與安全性，這項試驗係針對患有BRAF V600E突變陽性晚期(無法切除的第III期腫瘤)或轉移性(第IV期)黑色素瘤且先前未接受治療的病人比較dabrafenib與dacarbazine (DTIC)的療效。患有V600E以外之BRAF突變所促發之黑色素瘤的病人都被排除於試驗之外。

這項試驗的主要目標為評估dabrafenib在由研究人員進行評估之無惡化存活時間(PFS)方面的療效，並和DTIC進行比較。DTIC組的病人在經獨立放射評估確定出現開始惡化的現象之後，允許轉成接受dabrafenib治療。兩個治療組的基礎特性大致相當。有60%的病人為男性，有99.6%為高加索人；中位年齡為52歲，有21%的病人 \geq 65歲，有98.4%之病人的ECOG狀態為0或1，並有97%的病人患有轉移性疾病。

在以2011年12月19日截止之資料所進行的預設分析中，主要終點指標PFS達到明顯的改善(HR=0.30；95% CI為0.18，0.51； $p < 0.0001$)。主要分析及額外追蹤6個月之事後分析的療效相關結果摘列於表18。以2012年12月18日截止之資料為基礎所進行之進一步事後分析的整體存活率資料如圖3所示。

表18：對先前未接受治療之病人的療效(BREAK-3試驗，2012年6月25日)

	2011年12月19日的資料		2012年6月25日的資料	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
無惡化存活時間				
中位數，月 (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2,9.0)	2.7 (1.5,3.2)
HR (95% CI)	0.30 (0.18, 0.51) P<0.0001		0.37 (0.24, 0.58) P<0.0001	
整體療效反應率^a				
% (95% CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
療效反應持續時間				
中位數，月 (95% CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 NR (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

縮寫字：CI：信賴區間；DTIC：dacarbazine；HR：風險比率；NR-未達到

^a 定義為完全療效反應+部份療效反應。

根據2012年6月25日截止的資料，在63位隨機分配至DTIC組的受試者中有35位(55.6%)改接受dabrafenib，並有63%隨機分配至dabrafenib組的受試者及79%位隨機分配DTIC組的受試者出現惡

化現象或死亡。改接受dabrafenib治療後的中位PFS為4.4個月。

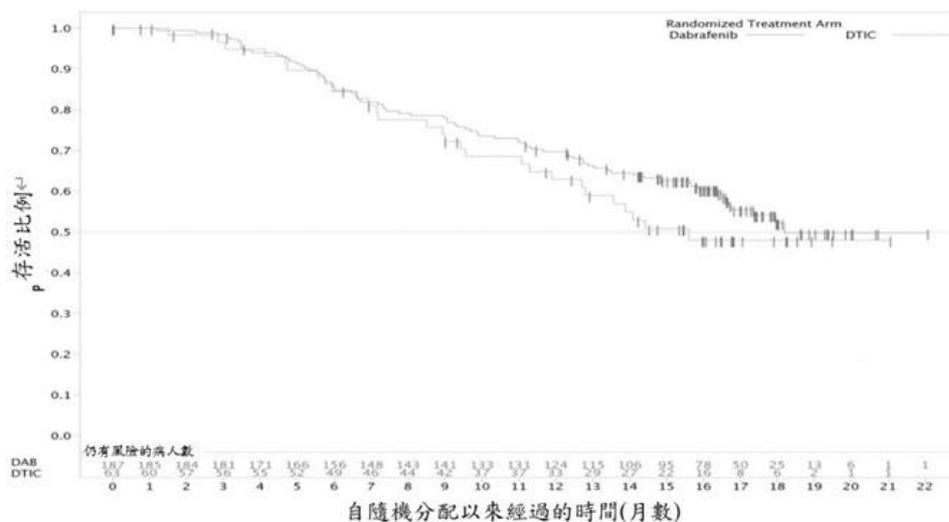
表19：主要分析及事後分析的存活率資料

截止日	治療藥物	死亡病例數(%)	風險比率(95% CI)
2011年12月19日	DTIC	9 (14%)	0.61 (0.25, 1.48) (a)
	dabrafenib	21 (11%)	
2012年6月25日	DTIC	21 (33%)	0.75 (0.44,1.29) (a)
	dabrafenib	55 (29%)	
2012年12月18日	DTIC	28 (44%)	0.76 (0.48, 1.21)(a)
	dabrafenib	78 (42%)	

(a)並未設限 (censor) 在改接受dabrafenib的時間點

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

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



腦轉移病人(第II期試驗[BREAK-MB]的結果)

BREAK-MB是一項多中心、開放性、2群組的第II期試驗，其設計目的為針對經組織學檢查確認(第IV期) BRAF突變陽性(V600E或V600K)黑色素瘤發生腦轉移的受試者評估dabrafenib的顱內療效反應。受試者分別被收錄進入群組A (先前未接受任何腦轉移局部治療的受試者)或群組B (先前曾接受腦轉移局部治療的受試者)。

這項試驗的主要終點指標為V600E病人族群中的整體顱內療效反應率(OIRR) (研究人員的評估結果)。經研究人員評估確認的OIRR及其他療效相關結果如表20所示。

表20：腦轉移病人的療效相關資料(BREAK-MB試驗)

	所有接受治療的受試者族群			
	BRAF V600E (主要對象)		BRAF V600K	
	群組A N=74	群組B N=65	群組A N=15	群組B N=18

整體顱內療效反應率，% (95 % CI) ^a				
	39% (28.0, 51.2) P<0.001 ^b	31% (19.9, 43.4) P<0.001 ^b	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
顱內療效反應持續時間，中位數，月(95% CI)				
	N=29 4.6 (2.8, NR)	N=20 6.5 (4.6, 6.5)	N=1 2.9 (NR, NR)	N=4 3.8 (NR, NR)
整體療效反應率，% (95% CI) ^a				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
療效反應持續時間，中位數，月(95% CI)				
	N=28 5.1 (3.7, NR)	N=20 4.6 (4.6, 6.5)	NA	N=5 3.1 (2.8, NR)
無惡化存活時間，中位數，月(95% CI)				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
整體存活時間，中位數，月(95% CI)				
中位數，月	7.6 (5.9, NR)	7.2 (5.9, NR)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NR)
縮寫字：CI：信賴區間；NR：未達到；NA：不適用 a – 經過確認的療效反應。 b – 這項研究的設計目的為否定或證實BRAF V600E突變陽性受試者之OIRR≤10%的虛無假說，或OIRR≥30%的對立假說。				

先前未接受治療或先前曾接受至少一種全身性治療但失敗的病人(第II期試驗[BREAK-2]的結果) BRF113710 (BREAK-2)是一項多中心單臂試驗，這項試驗共收錄92位患有轉移性黑色素瘤(第IV期)的受試者，並且經過確認為BRAF V600E或V600K突變陽性黑色素瘤。

在BRAF V600E轉移性黑色素瘤病人中(n=76)，以中位追蹤時間6.5個月為基礎，經研究人員評估確認的療效反應率為59% (95% CI：48.2，70.3)，中位療效反應持續時間為5.2個月(95% CI：3.9，無法計算)。在BRAF V600K突變陽性轉移性黑色素瘤病人中(n=16)，療效反應率為13% (95% CI：0.0，28.7)，中位療效反應持續時間為5.3個月(95% CI：3.7，6.8)。雖然因病人人數少而受到限制，但其中位整體存活時間似乎和BRAF V600E陽性腫瘤病人的數據相符合。

黑色素瘤的輔助治療

BRF115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)試驗

Tafinlar併用Trametinib之療效和安全性，在一項第III期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗內進行探討，試驗對象為帶有BRAF V600突變、接受完全切除後的第III期黑色素瘤病人。

病人依照1:1比率隨機分配，接受dabrafenib和trametinib的併用治療(Tafinlar 150 mg、每日兩次，以及Trametinib 2 mg、每日一次)，或是兩種安慰劑的治療，為期12個月。病人的納入條件為，在隨機分配前12週內，已完成黑色素瘤切除，並完全切除淋巴腺，排除曾接受任何全身性抗癌治

療(包含放射線治療)之病人加入試驗。過去曾有惡性腫瘤病史的病人，若疾病已至少5年未復發，則符合試驗資格。罹患惡性腫瘤且帶有已確認活化RAS突變的病人，不符合試驗資格。病人依照 BRAF突變狀態(V600E或V600K)，以及術前疾病期別進行分層(依照第III期亞期進行，表明淋巴結侵犯的不同程度，以及原發腫瘤大小和潰瘍情形)。主要試驗指標為試驗主持人所評估的無復發存活期(RFS)，定義為從隨機分配至疾病復發或任何原因所致死亡的時間。在最早兩年間，每3個月執行一次放射線腫瘤評估，之後則每6個月評估一次，直到觀察到第一次復發為止。次要試驗指標包含整體存活率(OS，關鍵次要試驗指標)以及無遠端轉移存活率(DMFS)。

共有870名病人被隨機分配至併用治療組(n = 438)或安慰劑組(n = 432)之一。多數病人都是白種人(99%)和男性(55%)，且年齡中位數為51歲(18% ≥ 65歲)。本試驗納入切除手術前之疾病為第III期任何亞期的病人，其中18%的病人患有僅能以顯微鏡辨識的淋巴結侵犯，而無原發腫瘤潰瘍。大多數的病人都帶有BRAF V600E突變(91%)。在主要指標分析時，dabrafenib和trametinib併用組，追蹤期間(隨機分配至最後聯繫或死亡的時間)的中位數為2.83年，而安慰劑組則為2.75年。

RFS主要分析的結果以表21呈現。試驗顯示，RFS主要結果在治療組間有統計顯著差異。相較於安慰劑組，dabrafenib和trametinib併用組的風險降低53% (HR = 0.47 ; 95% CI : 0.39 , 0.58 ; p = 1.53 x 10⁻¹⁴)。各亞族群間的結果呈現一致，包含疾病期別的分層因子，以及BRAF V600突變的類型。安慰劑組的RFS中位數為16.6個月，而併用組在主要指標分析時尚未達到。

表21：COMBI-AD主要指標分析 - 試驗主持人所評估的無復發存活期結果

RFS參數	Dabrafenib + Trametinib	安慰劑
	N=438	N=432
事件數，n (%)	166 (38%)	248 (57%)
復發	163 (37%)	247 (57%)
含遠端轉移之復發	103 (24%)	133 (31%)
死亡	3 (<1%)	1 (<1%)
中位數(月)	NE	16.6
(95% CI)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
危險比 ^[1]	0.47	
(95% CI)	(0.39, 0.58)	
p值 ^[2]	1.53×10 ⁻¹⁴	
1年反應率(95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
2年反應率(95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
3年反應率(95% CI)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

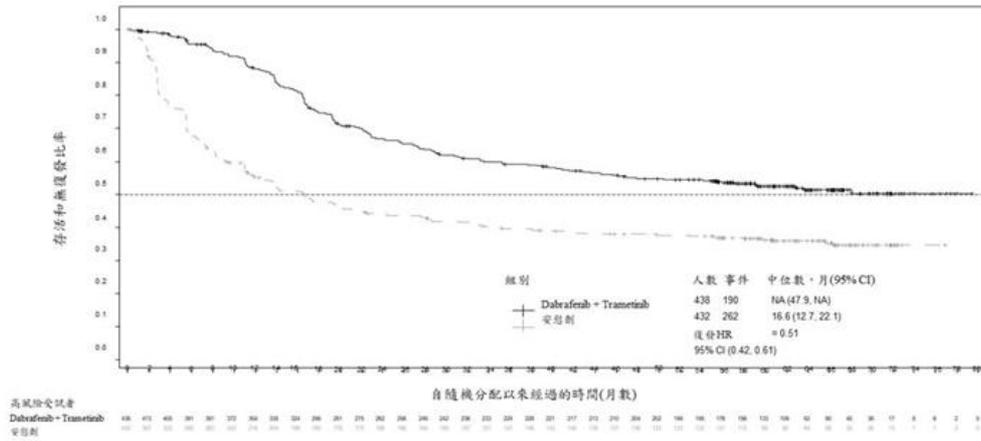
[1] 從分層Pike模型得到風險比。

[2] P值得自雙尾分層對數等級檢定(分層因子為疾病期別 - IIIA相較於IIIB相較於IIIC - 以及BRAF V600突變的類型 - V600E相較於V600K)

NE = 無法估算

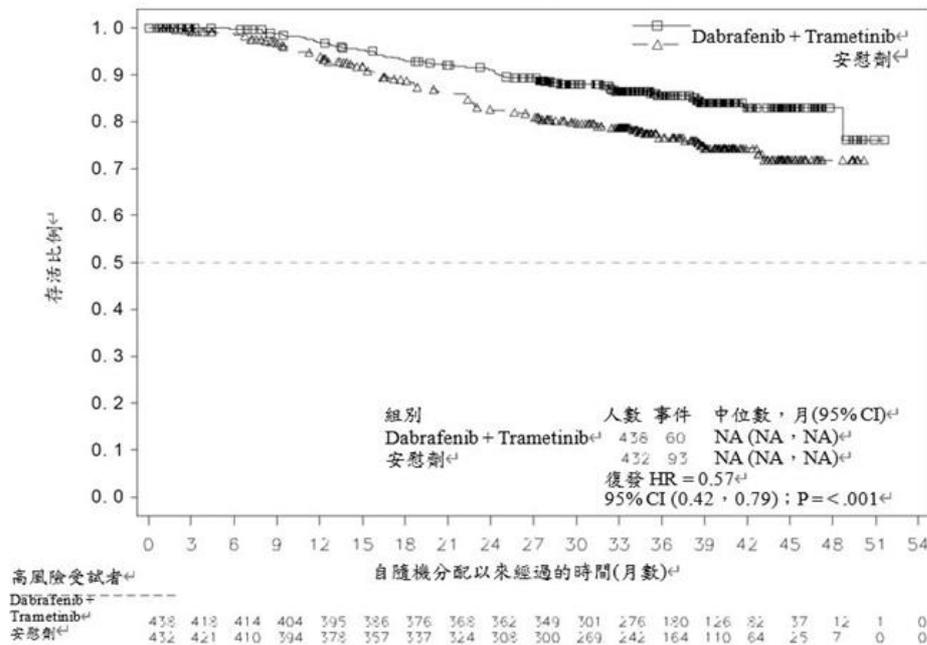
根據與主要指標分析(最短追蹤期 59 個月)相比額外 29 個月追蹤期的更新數據，RFS獲益得以維持，估計HR 為 0.51 (95% CI : 0.42, 0.61) (圖 4)。合併治療組的 5 年 RFS 率為 52% (95% CI : 48, 58)，而安慰劑組為 36% (95% CI : 32, 41)。

圖 4：COMBI-AD – 無復發存活期之 Kaplan-Meier 曲線 (ITT 族群)



基於153件事件[(併用組60件(14%)，和安慰劑組93件(22%)]，相當於總目標597件OS事件中26%的數量，OS危險比的估計值為0.57 (95% CI : 0.42, 0.79 ; p = 0.0006)。這些結果並不符合在這項第一次OS期中分析時，可宣告統計顯著性的預先指定邊界(HR = 0.50 ; p = 0.000019)。從隨機分配至第1年和第2年的存活率估計值，在併用組分別為97%和91%，而在安慰劑組分別為94%和83%。OS期中分析的Kaplan-Meier曲線呈現於圖5內。

圖 5：COMBI-AD 整體存活率之 Kaplan-Meier 曲線(ITT 族群)



試驗BRF117277/DBR436B2204 (COMBI-MB) – 有腦轉移的黑色素瘤病人

Trametinib與Tafinlar併用於治療有腦轉移的黑色素瘤病人的療效及安全性，曾在一個非隨機、開放性、多中心的第II期試驗中被評估(COMBI-MB)。

共有125位病人，被分類為四個族群：

- A族群：罹患BRAFV600E突變黑色素瘤伴隨無症狀腦轉移且未曾接受腦部治療、ECOG日常體能狀態0或1分的病人。
- B族群：罹患BRAFV600E突變黑色素瘤伴隨無症狀腦轉移且曾接受腦部治療、ECOG日常體能狀態0或1分的病人。
- C族群：罹患BRAFV600D/K/R突變黑色素瘤伴隨無症狀腦轉移，不論是否曾接受過腦部治療，ECOG日常體能狀態0或1分的病人。

- D族群：罹患BRAFV600D/E/K/R突變黑色素瘤伴隨有症狀腦轉移，不論是否曾接受過腦部治療，ECOG日常體能狀態0、1或2分的病人。

此試驗的主要療效指標為A組的顱內反應，即研究人員依據固態腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria; RECIST)1.1版確認有顱內反應的病人比率。表22為療效摘要。次要療效指標為顱內反應的持續時間、整體反應率(ORR)、無惡化存活率(PFS)及整體存活率(OS)。

表22：COMBI-MB – 試驗研究人員評估之療效數據

所有病人族群				
指標/評估	A族群 N=76	B族群 N=16	C族群 N=16	D族群 N=17
最佳顱內反應率，% (95% CI)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
顱內反應持續時間，中位數，月 (95% CI)				
	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
最佳整體反應比率 (ORR，%，95% CI)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
無惡化存活率，中位數，月 (PFS，95% CI)				
	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)
整體存活率，中位數，月(95% CI)				
	10.8 (8.7, 17.9)	24.3 (7.9, NR)	10.1 (4.6, 17.6)	11.5 (6.8, 22.4)
CI= Confidential Interval NR=Not reported				

非小細胞肺癌

BRF113928試驗

曾以一項納入第IV期BRAF V600E突變NSCLC病人的第II期、三群組、多中心、非隨機分配、開放性試驗，研究trametinib併用dabrafenib的療效和安全性。主要指標為試驗主持人使用「實質腫瘤反應評估標準」(RECIST 1.1)評估之整體反應率(ORR)。次要指標包括反應期間(DoR)、無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)、安全性和族群藥動學。也由獨立評估委員會(IRC)評估ORR、DoR和PFS作為敏感性分析。

以序列方式納入群組：

- A群組：單一療法(dabrafenib 150 mg，每天兩次)，納入84位病人。78位病人曾為轉移性疾

病接受全身性治療。

- B群組：合併療法(dabrafenib 150 mg每天兩次，trametinib 2 mg每天一次)，納入59位病人。57位病人曾為轉移性疾病接受過1-3線全身性治療。2位病人未曾接受全身性治療，且納入於C群組病人之分析。
- C群組：合併療法(dabrafenib 150 mg每天兩次，trametinib 2 mg每天一次)，34位病人。所有病人均接受試驗藥物作為轉移性疾病的第一線治療。

在納入合併療法B和C群組的共93位病人中，大部分病人為白種人(>90%)，女性與男性比例近似(54%相較於46%)，第二線以上病人的年齡中位數為64歲，第一線病人為68歲。納入合併治療群組的大部分病人(94%)，ECOG體能狀態為0或1。26位(28%)未曾吸菸。大部分病人在組織學上呈現非鱗狀形態。在曾接受過治療的族群中，38位(67%)病人曾為轉移性疾病接受一線全身性抗癌治療。主要指標分析時，有關試驗主持人評估ORR之主要指標，第一線族群的ORR為61.1% (95% CI，43.5%，76.9%)，曾接受過治療族群為66.7% (95% CI，52.9%，78.6%)。由於這些資料達到統計上的顯著性而推翻虛無假設，即此NSCLC族群的dabrafenib併用trametinib治療ORR在30%以下或等於30%。由IRC評估之ORR結果符合試驗主持人評估 (表23)。相較於A群組使用之dabrafenib單一治療，dabrafenib併用trametinib呈現較佳之療效。最後一位病人給予第1劑治療5年療效的最終分析見表23。

表23：依據試驗主持人和獨立放射學評估之合併療法群組療效摘要

指標	分析	第1線合併療法 N=36 ¹	第2線以上合併療法 N=57 ¹
整體經確認反應 n (%) (95% CI)	依據試驗主持人	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	39 (68.4%) (54.8, 80.1)
	依據IRC	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
DoR月數中位數(95% CI)	依據試驗主持人	10.2 (8.3, 15.2)	9.8 (6.9, 18.3)
	依據IRC	15.2(7.8, 23.5)	12.6 (5.8, 26.2)
PFS月數中位數(95% CI)	依據試驗主持人	10.8 (7.0, 14.5)	10.2 (6.9, 16.7)
	依據IRC	14.6 (7.0, 22.1)	8.6 (5.2, 16.8)
OS月數中位數(95% CI)	-	17.3 (12.3, 40.2)	18.2 (14.3, 28.6)

¹截止日期:2021年1月7日

QT期間延長

在使用dabrafenib治療的受試者中，曾有3%出現最嚴重的QTc間期延長>60毫秒的現象(在整合後的安全性分析族群中有一例>500毫秒)。在第三期研究MEK115306中，使用dabrafenib與trametinib合併療法的病人中，沒有發生嚴重QTcB延長至>500毫秒的案例；有1%(3/209)的病人QTcB較基期延長>60毫秒。在第三期研究MEK116513中，有4位(1%)接受dabrafenib與trametinib合併治療的病人發生第三級QTcB延長(>500毫秒)。其中又有兩位較基期延長>60毫秒。有一個多劑量QT研究評估dabrafenib對QT間期的潛在影響。32位患有BRAF V600突變陽性腫瘤的受試者被投予超過一般治療劑量的dabrafenib (300毫克BID)，並未觀察到dabrafenib或其代謝物對QTc間期有臨床上的影響。

BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤

Dabrafenib與trametinib併用治療BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤的安全性與療效，於試驗BRF117019、NCI-MATCH與CTMT212X2101內進行評估，且獲得COMBI-d、COMBI-v以及BRF113928結果的支持。在成人試驗中，病人接受dabrafenib 150 mg每天兩次與trametinib 2 mg每天一次。主要療效結果的測量指標為根據RECIST 第1.1版、RANO[HGG]或修訂後RANO [LGG]標準評估的ORR與治療持續時間(DoR)。

BRF117019試驗與NCI-MATCH試驗

試驗BRF117019 (NCT02034110)為多群組、多中心、非隨機分配、開放性試驗，試驗對象為BRAF V600E突變之指定腫瘤的成人病人，包括高惡性神經膠質瘤(HGG) (n = 45)、膽管癌(BTC) (n = 43)、低惡性神經膠質瘤(LGG) (n = 13)、小腸腺癌(ASI) (n = 3)、胃腸道基質瘤(GIST) (n = 1)與未分化甲狀腺癌 (n = 36)。病人依BRAF V600E突變狀態的當地評估結果納入試驗；中央實驗室於141位病人中，確認126位有BRAF V600E突變。

NCI-MATCH試驗(NCT02465060)的H組(EAY131-H)為單組、開放性試驗，納入BRAF V600E突變病人。排除黑色素瘤、甲狀腺癌或結腸直腸癌病人。試驗納入的BRAF突變狀態透過中央或當地實驗室檢測決定。試驗納入患有實體腫瘤的成人病人，包括胃食道腫瘤(n = 14)、肺部腫瘤(n = 7)、婦科或腹膜腫瘤(n = 6)、CNS腫瘤(n = 4)與下頷骨造釉細胞腫瘤(n = 1)。

在167位納入BRF117019與NCI-MATCH且含有表24所列腫瘤類型的病人中，基期特徵為：中位數年齡56歲且32%為65歲以上；56%女性；77%白種人；17%亞洲人；2%黑人；4%其他人種；以及31% ECOG 0、63% ECOG 1以及6% ECOG 2。在167位病人中，85%曾接受全身性療法。

實體腫瘤病人的療效結果彙整於表24。

表24：根據試驗BRF117019與NCI-MATCH H組獨立審查的療效結果

腫瘤類型 ^a	N	客觀反應率 (ORR)		反應持續時間 (DoR)
		%	95% CI	範圍(月數)
未分化甲狀腺癌	36	53	(35.5, 69.6)	3.8, NE ^e
膽管癌 ^b	48	46	(31, 61)	1.8 ^d , 40 ^d
高惡性神經膠質瘤 ^c	48	33	(20, 48)	3.9, 44
膠質母細胞瘤	32	25	(12, 43)	3.9, 27
未分化多形性黃色星狀細胞瘤	6	67	(22, 96)	6, 43
未分化星狀細胞瘤	5	20	(0.5, 72)	15
星狀胚細胞瘤	2	100	(16, 100)	15, 23 ^d
未分化	1	PR	(2.5, 100)	6
未分化神經節膠質細胞瘤	1	0	NA	NA
未分化寡樹突膠質細胞瘤	1	0	NA	NA
低惡性神經膠質瘤	14	50	(23, 77)	6, 29 ^d
星狀細胞瘤	4	50	(7, 93)	7, 23
神經節膠質細胞瘤	4	50	(7, 93)	6, 13

腫瘤類型 ^a	N	客觀反應率 (ORR)		反應持續時間 (DoR)
		%	95% CI	範圍(月數)
多形性黃色星狀細胞瘤	2	50	(1.3, 99)	6
毛狀星狀細胞瘤	2	0	NA	NA
脈絡叢乳突狀瘤	1	PR	(2.5, 100)	29 ^d
神經節細胞瘤/神經節膠質細胞瘤	1	PR	(2.5, 100)	18 ^d
低惡性漿液型卵巢癌	5	80	(28, 100)	12, 42 ^d
小腸腺癌	4	50	(7, 93)	7, 8
胰腺癌	3	0	NA	NA
混合型胰管/神經內分泌癌	2	0	NA	NA
結腸神經內分泌癌	2	0	NA	NA
下頷骨造釉細胞腫瘤	1	PR	(2.5, 100)	30
複合型小細胞-鱗狀肺癌	1	PR	(2.5, 100)	5
腹膜粘液性乳突狀漿液性腺癌	1	PR	(2.5, 100)	8
肛門腺癌	1	0	NA	NA
胃腸道基質細胞瘤	1	0	NA	NA

縮寫：PR，部分反應；NA，不適用。

^a 排除NSCLC (n=6) (dabrafenib與trametinib併用於過去核准的腫瘤類型)

^b 中位數DoR 9.8個月(95% CI: 5.3, 20.4)。

^c 中位數DoR 13.6個月(95% CI: 5.5, 26.7)。

^d 代表右設限DoR。

^e NE：無法評估。

試驗X2101 (NCT02124772)為多中心、開放性、多群組試驗，試驗對象為難治性或復發性實體腫瘤的兒童病人。C部分為dabrafenib與trametinib併用於BRAF V600E突變病人的劑量遞增部分。D部分為dabrafenib與trametinib併用於BRAF V600E突變之LGG病人的群組擴張期。主要療效結果的測量指標為ORR，由獨立審查委員會依RANO標準進行評估。

Dabrafenib與trametinib併用的療效於48位兒童病人中進行評估，包括34位LGG病人與2位HGG病人。

針對C部分與D部分的BRAF V600E突變的LGG與HGG病人，中位數年齡為10歲(範圍：1-17)；50%男性、75%白種人、8%亞洲人、3%黑人；以及58% Karnofsky/Lansky體能狀態為100。過去抗癌治療包含手術(83%)與體外放射治療(2.8%)以及全身性療法(92%)。ORR為25% (95% CI: 12%, 42%)。針對9位出現反應的病人，78%病人的DoR為≥6個月，44%病人為≥24個月。

其他試驗 – 發燒處置分析

試驗CPDR001F2301 (COMBI-i)及試驗CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

在接受dabrafenib和trametinib併用治療的病人中發現發燒現象。以dabrafenib併用trametinib治療無法切除或轉移性黑色素瘤成年病人的臨床試驗(COMBI-d及COMBI-v, N=559)及輔助治療黑色素瘤的臨床試驗 (COMBI-AD, N=435), 建議出現發燒症狀 (體溫 ≥ 38.5 °C) 時僅停用dabrafenib。然而, 在以dabrafenib併用trametinib治療無法切除或轉移性黑色素瘤 (COMBI-i 對照組, N=264) 和輔助治療黑色素瘤 (COMBI-Aplus, N=552) 的兩項後續試驗中, 當病人體溫 ≥ 38 °C (COMBI-Aplus) 或再出現發燒症狀時 (COMBI-i; COMBI-Aplus), 建議同時停用dabrafenib及trametinib。與試驗COMBI-d、COMBI-v及COMBI-AD相比, 在COMBI-i及COMBI-Aplus兩項後續試驗中, 因發燒特殊不良反應導致的第3/4級發燒、發燒伴隨併發症、因嚴重發燒不良反應而住院及其花費的時間以及永久停止治療的發生率較低。試驗COMBI-Aplus達到主要療效指標, 因發燒導致的第3/4級發燒、因發燒住院或因發燒永久停止治療的比率為8.0% (95% CI: 5.9, 10.6), 對照試驗COMBI-AD為20% (95% CI: 16.3, 24.1)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

塑膠瓶裝。不透明高密度聚乙烯(HDPE)製藥瓶, 附有聚丙烯(polypropylene)製螺旋瓶蓋及一包矽膠(silica gel)乾燥劑。

13.2 效期

有效日期標示於包裝盒上。

13.3 儲存條件

請勿存放於30°C以上的環境。請避免接觸光線及濕氣。請置於原始容器中貯存。請勿移除乾燥劑。

15 其他

與以下產品共用仿單：

泰伏樂膠囊50毫克 衛部藥輸字第026578號

版本編號

EU SmPC: 13-Sep-2021

US PI: 22-Jun-2022

IPL#7-CDSv3.3-20230713_corr_20230906 (without ATC indication)

TWI -270224

製造廠：Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

廠址：Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

二級包裝廠(僅限「泰伏樂膠囊75毫克」): 裕利股份有限公司

廠址: 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號8樓

電話：(02)2322-7777

製造廠

裕利股份有限公司(二級包裝廠)

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

Novartis Pharmaceutical
Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

藥商

台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓