



抑肺纖軟膠囊150毫克

Ofev Soft Capsules 150mg

衛部藥輸字 第 026568 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-08-18

版次 3

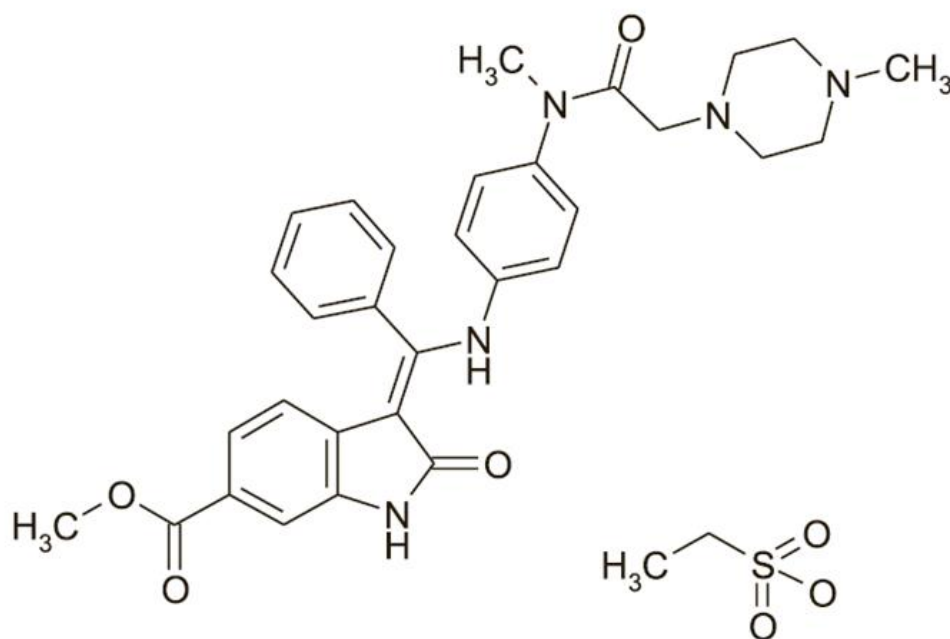
1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分及含量

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

結構式為：



Nintedanib esylate為亮黃色粉末，最簡式為 $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$ ，分子量為649.76 g/mol。

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

1.2 賦形劑

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

1.3 劑型

膠囊

111.08.18

1.4 藥品外觀

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

2 適應症

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

適用於治療特發性肺纖維化(IPF)。

2.2 與全身性硬化症有關之間質性肺病

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

2.3慢性漸進性纖維化間質性肺病(PF-ILD)

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用

施用OFEV前的測試

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

建議劑量

OFEV的建議口服劑量為150毫克，一天兩次，間隔12小時。

用法相關資訊

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

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

漏服劑量

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

3.2 調製方式

無相關資訊

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人之用藥建議

輕度肝功能不全

輕度肝功能不全病人(Child Pugh評分等級A)的OFEV建議劑量為每日兩次(約每12小時一次)、每次1

00 mg，與食物一起服用。[請參見「特殊族群注意事項」(6)]

中度或重度肝功能不全

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

因不良反應調整劑量

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

肝功能指數升高

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

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

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

肝功能不全

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

肝功能指數升高和藥物引起之肝損傷(DILI)

在使用OFEV治療時，有觀察到藥物引起的肝損傷(DILI)病例。在上市後期間，已有非嚴重和嚴重的藥物引起的肝損傷案例的通報，包括嚴重肝臟損傷和死亡事件。大部分肝臟事件發生在治療期間的前三個月內。臨床試驗中，服用OFEV時曾出現肝臟酵素濃度(ALT、AST、ALKP、GGT)和膽紅素濃度升高現象。在大多數情況下，肝臟酵素濃度和膽紅素濃度的增加在調整劑量或暫停用藥後是屬於可逆的。在IPF的試驗(試驗1、2與3)中，AST及 / 或ALT濃度增加的病人中，大多數病人(94%)增加後的數值仍小於5倍ULN；膽紅素濃度增加的病人中，大多數病人(95%)增加後的數值仍小於2倍ULN。在SSc-ILD的試驗(試驗4)中，大多數(99%)ALT與 / 或AST濃度增加的病人，其濃度增加皆小於5倍ULN，1名病人的膽紅素濃度增加超過2倍ULN，但未伴隨AST或ALT濃度升高；OFE

V組有4.9%的病人，安慰劑組有0.7%的病人，其ALT及/或AST濃度增加為大於或等於3倍ULN [請參見「特殊族群注意事項」(6.6)與「藥物動力學」(11)]。體重較輕(小於65 kg)的病人、亞洲人和女性病人肝臟酵素濃度升高的風險較高。Nintedanib暴露量隨著病人年齡而增加，這可能會導致肝臟酵素濃度升高的風險[請參見藥物動力學(11)]。

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

胃腸不適

腹瀉

在臨床試驗中，最常見的胃腸事件為腹瀉。大多數事件皆為輕度至中度，且在治療開始後3個月內出現。在IPF的試驗(試驗1、2與3)中，OFEV與安慰劑組分別有62%與18%的病人通報腹瀉[請參見「副作用/不良反應」(8)]。在接受OFEV治療的病人中，腹瀉導致劑量永久調降的病人比例為11%，而接受安慰劑治療的病人則為0人。腹瀉所導致病人停用OFEV有5%，而接受安慰劑治療的病人則為小於1%。在SSc-ILD的試驗(試驗4)中，OFEV與安慰劑組分別為76%與32%的病人通報腹瀉[請參見「副作用/不良反應」(8)]；OFEV組有22%病人因腹瀉而永久性降低劑量，安慰劑組則有1%；有7%的病人因腹瀉而停用OFEV，安慰劑組則有0.3%。

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

腹瀉可能導致脫水伴隨或未伴隨電解質紊亂，可能發展成腎功能不全。

噁心與嘔吐

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

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

嘔吐可能導致脫水伴隨或未伴隨電解質紊亂，可能發展成腎功能不全。

胚胎 - 胎兒毒性

根據動物研究及其作用機制的結果顯示，懷孕女性使用時，OFEV可對胎兒造成傷害。在器官形成期，餵食大鼠和兔隻小於約5倍成人最大建議人類劑量(MRHD)的nintedanib會造成大鼠與兔隻胚胎死亡及結構異常。應向懷孕病人告知在懷孕期間使用OFEV時，可能對胎兒造成的危害。應建議具

有生育能力的女性避免在接受OFEV治療期間懷孕，並於開始接受治療時、接受治療期間及使用最後一劑OFEV後至少3個月內採用高度有效的避孕措施。Nintedanib並不會改變含ethinylestradiol及levonorgestrel的口服避孕藥在SSc-ILD病人的暴露量，但口服賀爾蒙避孕藥的療效可能會因嘔吐及/或腹瀉或其他可能降低藥物吸收的原因而降低。建議服用口服避孕藥且有相關症狀的女性使用其他強效的阻隔式避孕方法。此外，也需在接受OFEV治療前與治療期間視需要確認是否懷孕[請參見「特殊族群注意事項」(6.1,6.3)]與藥理特性(10.1)]。

動脈血栓栓塞事件

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

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

出血風險

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

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

胃腸穿孔

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

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

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

腎功能

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

腎病蛋白尿

上市後期間曾有腎病尿蛋白案例的通報，其組織學結果(若可取得)與腎小球微血管病伴隨或無伴隨腎血栓的病人一致。

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

6.1 懷孕

風險概要

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

數據

動物試驗數據

在使用大鼠和兔隻進行的動物生殖毒性試驗中，於≤約5倍成人最大建議人類劑量(MRHD)的劑量下(根據血漿AUC推定；大鼠和兔隻母體分別使用2.5和15毫克 / 公斤 / 天的口服劑量)，nintedanib曾導致胚胎死亡並產生結構異常。畸形現象包括血管、泌尿生殖和骨骼系統的異常。血管異常包括缺少或出現多餘的大血管。骨骼異常包括胸椎、腰椎和尾椎(半椎體畸形、缺失或不對稱骨化)、肋骨(分岔或融合)和胸骨椎(融合、裂開或單側骨化)的異常。在部分胎體中，泌尿生殖系統內有缺少器官的現象。在約15倍成人MRHD的劑量下(根據AUC推定；母體使用60毫克 / 公斤 / 天的口服劑量)，兔隻中曾觀察到胎體的性別比出現顯著變化(雌雄比約為71%：29%)。當雌性大鼠暴露劑量小於MRHD時(根據AUC推定；母體使用10毫克 / 公斤 / 天的口服劑量)，nintedanib曾導致出生後最初4天內的幼鼠存活率下降。

6.2 哺乳

風險概要

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

數據

授乳大鼠的乳汁和血漿具有相近的nintedanib及其代謝物濃度。

6.3 有生育能力的女性與男性

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

妊娠試驗

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

避孕措施

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

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

6.4 小兒

尚未建立兒童病人使用本藥物時的安全性與有效性。

6.5 老年人

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

6.6 肝功能不全

Nintedanib主要是透過膽汁 / 糞便排出(大於90%)。一項在肝功能不全病人中進行的藥物動力學(PK)研究顯示肝功能不全病人輕度(Child Pugh評分等級A)與中度(Child Pugh評分等級B)較正常肝功能受測者的血中nintedanib濃度偏高[請參見「藥物動力學」(11)]。輕度肝功能不全病人的OFEV建議治療劑量為每日兩次、每次各100 mg[請參見「用法及用量」(3.1)]。這些病人接受治療期間需監測不良反應，並根據不良反應考量中斷或結束治療[請參見「用法及用量」(3.1)]。不建議使用OFEV治療中度(Child Pugh B)至重度(Child Pugh C)肝功能不全的病人[請參見「警語/注意事項(5.1)】。

6.7 腎功能不全

根據一項單劑試驗，僅有不到1%的nintedanib總劑量是經由腎臟排出[請參見「藥物動力學」(11)]，因此，不需要調整輕度至中度腎臟功能不全之病人的起始劑量。目前為止，尚未針對重度腎功能不全(小於30 mL/min CrCl)和末期腎病的病人，執行nintedanib的安全性、療效與藥動性試驗。在病人使用nintedanib治療期間，應進行監測，特別注意有表現出腎功能不全/衰竭風險的病人。

6.8 其他族群

吸菸者

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

7 交互作用

P-醣蛋白(P-gp)和CYP3A4抑制劑與誘導劑

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

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

抗凝血劑

Nintedanib是一種VEGFR抑制劑，可能增加出血風險。針對正接受完整劑量抗凝血治療的病人，應密

切監測是否有出血現象，且必要時應調整抗凝血治療[請參見「警語/注意事項」(5.1)]。

Pirfenidone

在一多劑量試驗中評估使用nintedanib和pirfenidone治療的藥物動力學效果時，nintedanib與pirfenidone的共同給藥並未改變任何一種藥物的暴露量[請參見「藥物動力學」(11)]。因此，在同時pirfenidone和nintedanib期間不需要劑量調整。

Bosentan

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

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列具有臨床意義之不良反應更詳細說明於仿單的其他部分。

- 肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 胃腸疾患[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 胚胎胎兒毒性[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 動脈血栓栓塞事件[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 出血風險[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 胃腸穿孔[請參見「警語/注意事項」(5.1)]
- 掉髮與頭痛
- 腎病蛋白尿[請參見「警語/注意事項」(5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

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

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

特發性肺纖維化

OFEV曾於三項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、52週試驗中進行評估。在第2期試驗(試驗1)與第3期試驗(試驗2及3)中，有723名IPF病人接受一天兩次150毫克的OFEV治療，而有508名病人接受安慰劑的治療。接受OFEV治療之病人的使用期中位數為10個月，接受安慰劑治療的病人則為11個月。受試者的年齡範圍為42到89歲(年齡中位數為67歲)。大多數病人為男性(79%)和白人(60%)。接受OFEV治療的病人最常通報且通報率高於安慰劑組的嚴重不良反應為支氣管炎(1.2%比0.8%)和心肌梗塞(1.5%比0.4%)。接受OFEV治療的病人中，最常見且通報率高於安慰劑組的致死不良事件為肺炎(0.7%比0.6%)、肺部惡性腫瘤(0.3%比0%)以及心肌梗塞(0.3%比0.2%)。於包含MI在內之重大不良心血管事件(MACE)的預設類別中，接受OFEV治療的病人有0.6%通報致死事件，而接受安慰劑治療的病人則有1.8%。

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

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

振(2%)。

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

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

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

^a 包含腹部疼痛、上腹部疼痛、下腹部疼痛、胃腸疼痛與腹部壓痛等。

^b 包含 γ -穀氨醯轉移酶增加、肝臟酵素增加、丙氨酸轉氨酶增加、天門冬氨酸轉氨酶增加、肝功能異常、轉氨酶增加、血中鹼性磷酸酶增加、丙氨酸轉氨酶異常、天門冬氨酸轉氨酶異常與 γ -穀氨醯轉移酶異常。

^c 包含高血壓、血壓升高、高血壓急症與高血壓性心肌病。

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

和Pirfenidone合併使用

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

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

與全身性硬化症有關之間質性肺病

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

OFEV組受試者最常通報且多於安慰劑組的嚴重不良事件為間質性肺病(nintedanib組2.4%，安慰劑組1.7%)與肺炎(nintedanib組2.8%，安慰劑組0.3%)。有5名接受OFEV治療(1.7%)與4名接受安慰劑治療(1.4%)的受試者在52週內死亡。在任何一个治療組中，導致死亡的不良事件皆無特定模式存在。

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

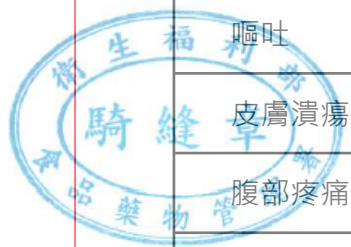
OFEV組與安慰劑組分別有16%與9%的受試者發生導致停藥的不良反應。在接受OFEV治療的受試者中，最常導致停藥的不良反應為腹瀉(7%)、噁心(2%)、嘔吐(1%)腹痛(1%)與間質性肺病(1%)。

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

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

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

不良反應	OFEV 150毫克 n=288	安慰劑 n=288
腹瀉	76%	32%
噁心	32%	14%



嘔吐	25%	10%
皮膚潰瘍	18%	17%
腹部疼痛 ^a	18%	11%
肝臟酵素濃度升高 ^b	13%	3%
體重降低	12%	4%
疲倦	11%	7%
食慾不振	9%	4%
頭痛	9%	8%
發燒	6%	5%
背痛	6%	4%
頭暈	6%	4%
高血壓 ^c	5%	2%

^a包括腹部疼痛、上腹部疼痛、下腹部疼痛與食道疼痛。

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

^c包括高血壓、血壓升高與高血壓急症。

8.3 上市後經驗

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

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

9 過量

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

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

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

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

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力受損

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

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

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

11 藥物動力學特性

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

吸收

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

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

分佈



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

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

排除

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

代謝

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

排泄

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

特定族群

年齡、體重與性別

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

腎功能不全病人

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

肝功能不全病人

一項第一期OFEV專用單劑量藥物動力學研究，將8位輕度(Child Pugh評分等級A)與中度(Child Pugh評分等級B)肝功能不全病人與17位正常肝功能受測者進行比較，結果顯示輕度肝功能不全病人之nintedanib的平均最高血中濃度與總藥量，是正常肝功能受測者的2.4倍(90%信賴區間 = 1.6~3.6)與2.2倍(90%信賴區間 = 1.4~3.5)；而中度肝功能不全病人之nintedanib的平均最高血中濃度與總藥量是正常肝功能受測者的6.9倍(90%信賴區間 = 4.4~11.0)與7.6倍(90%信賴區間 = 5.1~11.3)；然而，該研究未討論重度肝功能不全病人(Child Pugh評分等級C)。

吸菸者

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

藥物交互作用研究

Nintedanib影響其他藥物的可能性

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

15名SSc-ILD女性病人在服用每天兩次150mg nintedanib之前及之後同時服用單劑量的30 mcg ethinylestradiol及150 mcg levonorgestrel複方組合至少10天。同時服用nintedanib並不會改變ethinylestradiol及levo



norgestrel的暴露量。[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「特殊族群注意事項」(6.3)]。

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

其他藥物影響nintedanib的可能性

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

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

在專門的藥物動力學研究中，針對健康志願受試者對nintedanib與bosentan的合併治療進行評估。受試者在穩定狀態下於使用多劑125毫克的bosentan (一天兩次)之前與之後接受單劑150毫克的nintedanib。Nintedanib的 C_{max} 與AUC_{0-tz}的校正後幾何平均比值(90% 信賴區間)分別為103%(86%至124%)與99%(91%至107%)(n = 13)，顯示nintedanib與bosentan併用並未改變nintedanib的藥物動力學特性。

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

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

12 臨床試驗資料

特發性肺纖維化

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

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

病人診斷出IPF(ATS/ERS/JRS/ALAT標準)的時間必須小於5年，且符合中央實驗室根據放射線與(若適用)組織病理確認結果的判定。病人必須大於或等於40歲、FVC大於或等於預測值50%，以及一氧化碳擴散容量(DLCO，血紅素修正後)達預測值30%至79%。試驗不收錄明顯氣道受到阻塞(亦即：使用支

氣管擴張劑前的FEV1/FVC小於0.7)或經主持人判定可能在試驗期間接受肺臟移植的病人(可納入僅列入肺臟移植等候名單的病人)。試驗中排除了ALT、AST或膽紅素大於1.5倍ULN的病人、已知有出血風險或傾向的病人、以完整劑量接受抗凝血治療的病人，以及近期曾發生心肌梗塞或中風的病人。同時亦不收錄在本試驗前曾接受其他試驗藥物治療(azathioprine、cyclophosphamide或cyclosporine A：8週內，或n-acetyl cysteine和prednisone [大於15毫克 / 天或等量]：2週內)的病人。試驗中大多數的病人為白人(60%)或亞洲人(30%)，且男性居多(79%)，病人的平均年齡為67歲，預測的平均FVC百分比為80%。

FVC年衰退率

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

表3 試驗1、2、3中的FVC(毫升)年衰退率^a

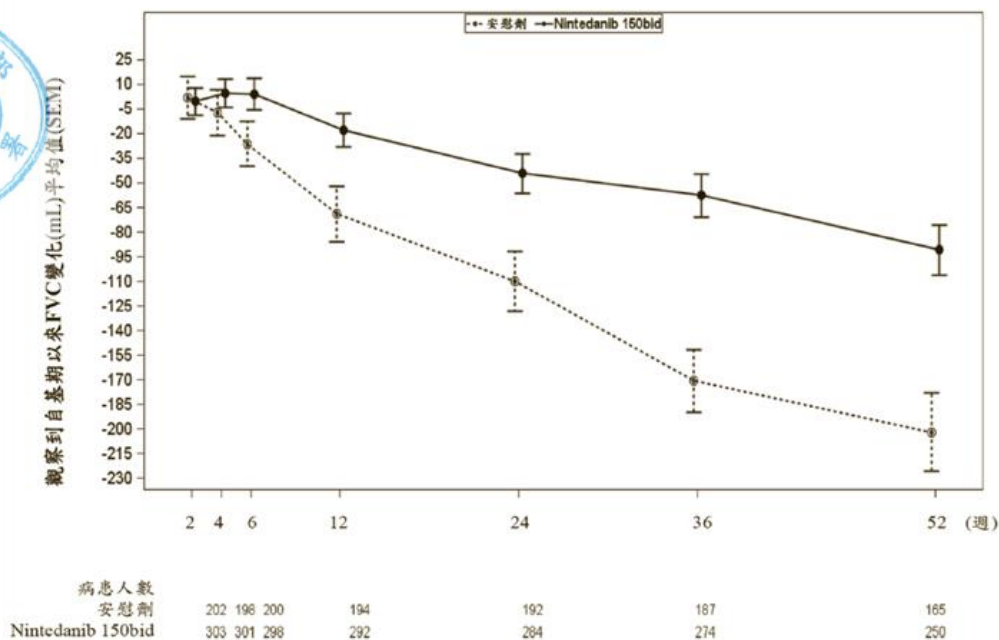
	試驗1		試驗2		試驗3	
	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑
已分析之病人人數	84	83	309	204	329	219
52週的衰退率 ^a	-60	-191	-115	-240	-114	-207
相較於安慰劑 差異 ^b	131		125		94	
95% CI	(27, 235)		(78, 173)		(45, 143)	

^a在試驗1中為隨機分配集，在試驗2和3中為治療集

^b根據隨機係數迴歸模型進行的估計

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

圖1 試驗2中觀察到自基期以來長期出現的平均(SEM)FVC變化(毫升)

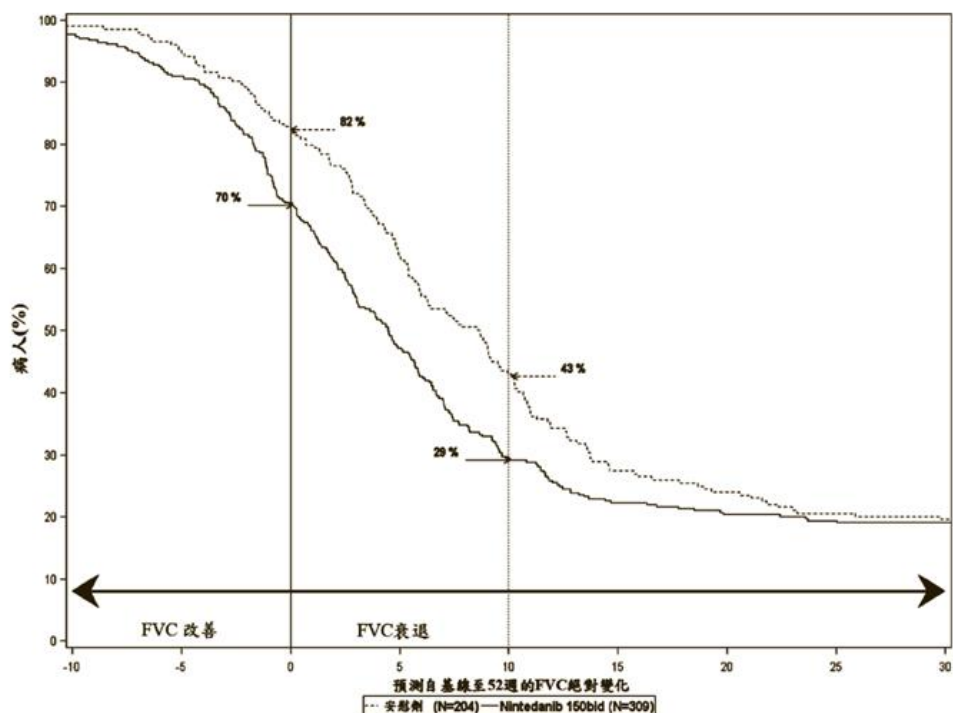


bid = 一天兩次

用力肺活量預測百分比自基期以來的變化

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

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



*第52週時FVC預測百分比自基期以來的變化如有佚失數據(因52週前死亡、失去追蹤或刪失所致)，將以有數據的全體病人中(無論治療為何)第52週時自基期以來衰退量的最差觀察值進行推估。

bid=一天兩次

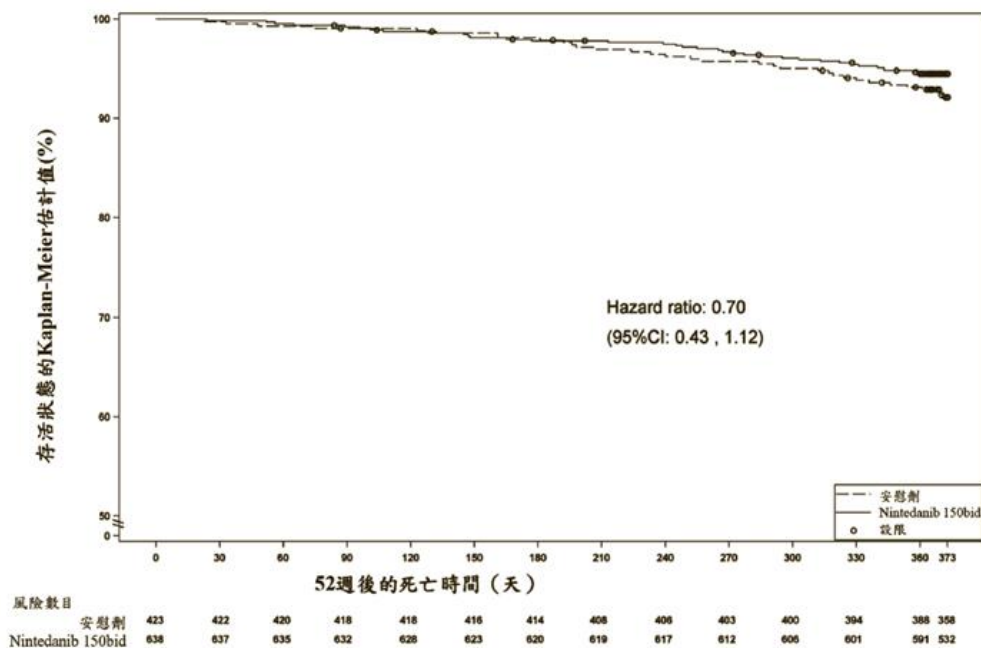
第1次出現急性IPF惡化前所經時間 (Time to First Acute IPF Exacerbation)

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

存活期

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

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



bid = 一天兩次

與全身性硬化症有關之間質性肺病(SSc-ILD)

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

本試驗所收納之SSc-ILD受試者，其診斷依據為2013年美國風濕病學會 / 歐洲抗風濕病聯盟的SSc分類

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

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

FVC年衰退率

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

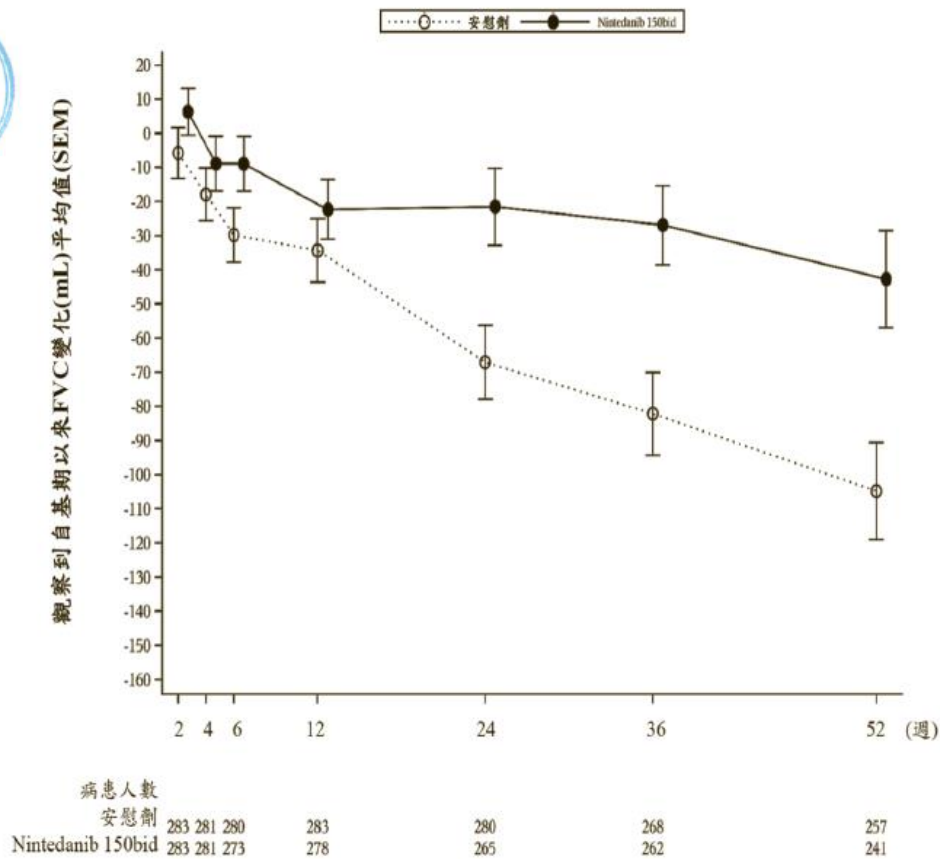
表4 試驗4中的肺活量FVC(毫升)年衰退率

	OFEV 150毫克 一天兩次	安慰劑
分析之受試者人數	287	288
52週的衰退率	-52	-93
相較於安慰劑 差異 ^a	41	
95% CI	(3, 79)	

^a根據隨機係數迴歸模型進行的估計

圖4顯示兩治療組自基期以來的差異隨時間的演變。將基期以來觀察到的平均FVC變化製成圖表時，曲線上之52週前的所有時間點都出現偏離現象。在治療12週後觀察到平均值明顯偏離。

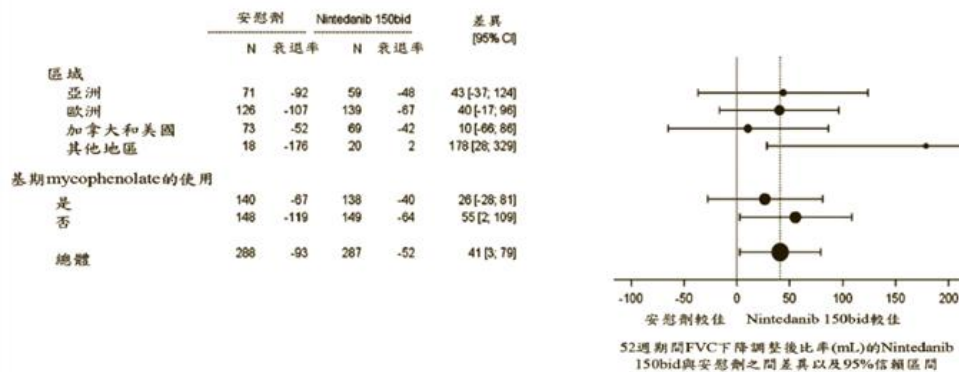
圖4 試驗4中觀察到自基期以來長期出現的平均(SEM)FVC變化(毫升)



bid = 一天兩次

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

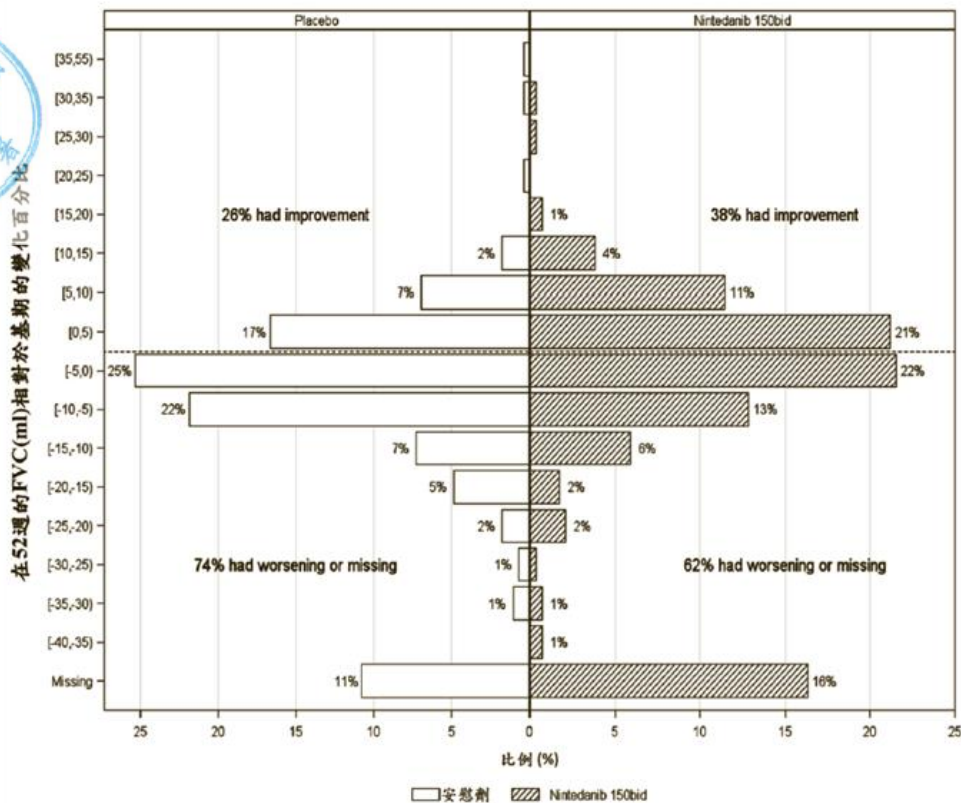
圖5 FVC年衰退率的平均療效差異：依據受試者所在地區(region)與基期mycophenolate的使用與否，所執行的次群體分析結果(試驗4)



FVC相對於基期的變化百分比

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

圖6 從基期到第52週的FVC(mL)百分比變化直方圖，依據治療組別及百分比增或減5 (試驗4)



*在第52週時缺少FVC數據的受試者，即未於第310至第373天之間評估FVC的受試者。

bid=一天兩次

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

OFEV組受試者未觀察到在mRSS方面的益處。在第52週時mRSS與基期相較的校正後平均絕對差異上，OFEV組(-2.17(95% CI: -2.69, -1.65))與安慰劑組(-1.96(95% CI: -2.48, -1.45))之間相近。治療組之間校正後的平均差異為 -0.21(95% CI: -0.94, 0.53)。

存活率

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

慢性漸進性纖維化間質性肺病(PF-ILD)

OFEV臨床療效曾在一項雙盲、隨機分配、安慰劑對照、第三期試驗(INBUILD)中，對患有慢性漸進性纖維化間質性肺病人進行研究，IPF病人予以排除。對於有慢性纖維化ILD臨床診斷的病人，若經高解析度斷層掃描(HRCT)顯示有相關纖維化(> 10%纖維化特徵)且呈現出漸進性臨床徵象，則可選入試驗。總計有663名病人經1:1比例隨機分配接受OFEV 150 mg bid或相應安慰劑，直到最後一位病人完成52週治療期為止(OFEV於整個試驗中的暴露時間中位數: 16.6個月; OFEV於整個試驗中的平均暴露時間: 15.0個月)。隨機分配依據中央判讀所評估的HRCT纖維化型態加以分層，隨機分配412位類尋常性間質性肺炎(UIP)纖維化型態的HRCT病人以及251位其他HRCT纖維化型態的病人。本試驗中界定2個共同主要族群用於分析: 全體病人(整體族群)以及類UIP纖維化型態的HRCT病人。其他HRCT纖維化型態的病人代表「互補」族群。

主要評估指標為用力肺活量(FVC, 單位mL)於52週下降的年比率，主要次級評估指標為King's簡短問

質性肺病問卷(K-BILD)第52週總分自基期以來絕對值變化、52週期間首次急性ILD發作或死亡的時間，以及52週內死亡的時間。

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

FVC下降的年比率

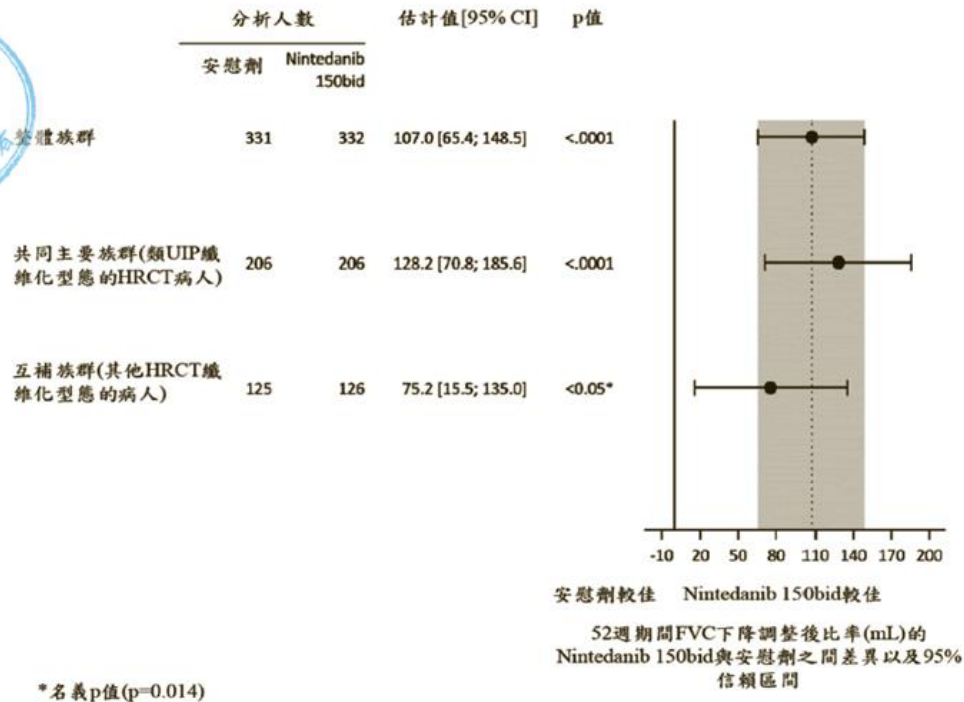
OFEV組相較於安慰劑組病人52週期間的FVC下降年比率(單位mL)顯著減少107.0 mL(表5)，相當於57.0%的相對治療作用。

表5 52週期間的FVC下降年比率(mL)

	安慰劑	OFEV 150 mg 每日兩次
分析病人人數	331	332
52週期間的下降比率 ¹ (SE)	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
相較於安慰劑		
差異 ¹		107.0
95% CI		(65.4, 148.5)
p值		< 0.0001
¹ 根據隨機係數回歸型態，以治療、HRCT型態為固定類別效應，以及時間、基期FVC [mL] 為固定連續效應，並包括治療與時間以及基期與時間之間的交互影響		

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

圖7 52週期間病人族群FVC下降年比率(mL)森林圖

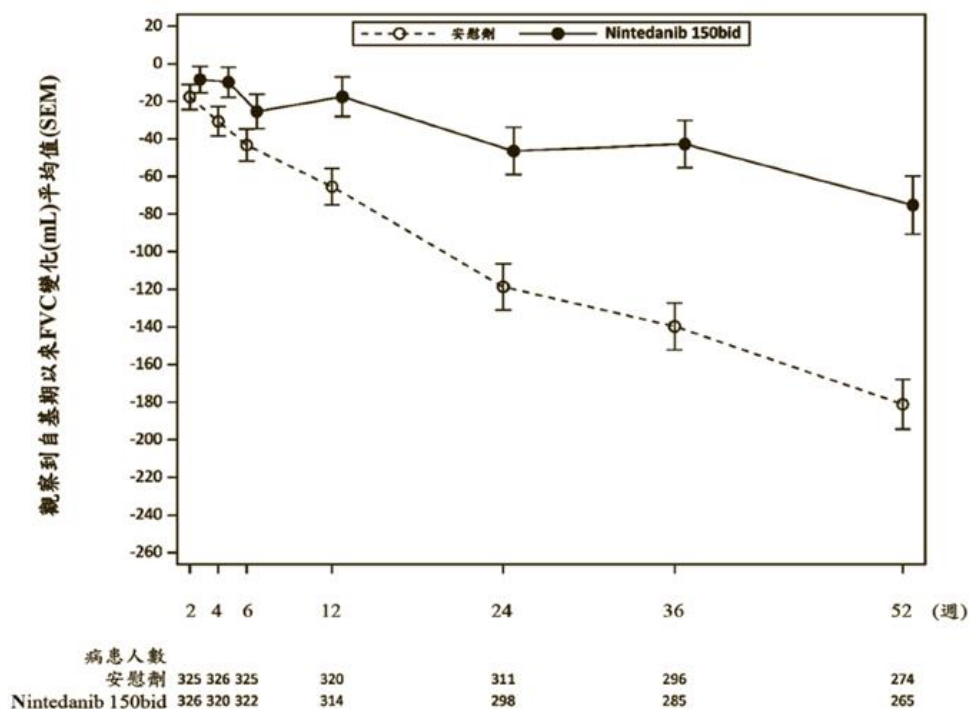


bid = 每日兩次

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

圖8顯示治療組別歷時自基期以來FVC變化的演變。

圖8 52週期間觀察到自基期以來FVC變化(mL)平均值(SEM)



bid = 每日兩次



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

FVC有反應者分析

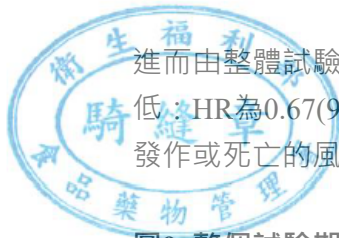
FVC有反應者(定義為FVC%預測值相對降幅不高於5%的病人)比例在OFEV組高於安慰劑組，使用10%臨界值的分析觀察到相近結果(表6)。

表6 INBUILD試驗52週的FVC有反應者比例

	安慰劑	OFEV 150 mg 每日兩次
分析病人的人數	331	332
5%臨界值		
FVC有反應者人數(%) ¹	104 (31.4)	158 (47.6)
相較於安慰劑		
勝算比 ²		2.01
95% CI		(1.46, 2.76)
名義 p 值		< 0.0001
10%臨界值		
FVC有反應者人數(%) ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
相較於安慰劑		
勝算比 ²		1.42
95% CI		(1.04, 1.94)
名義 p 值		0.0268
¹ 有反應者病人係指FVC%預測值相對降幅未高於5%或未高於10%，取決於臨界值多寡以及52週的FVC評估(第52週無資料的病人視同無反應者)。 ² 根據邏輯回歸模型，連續係數為基期FVC%預測值以及二元係數為HRCT型態		

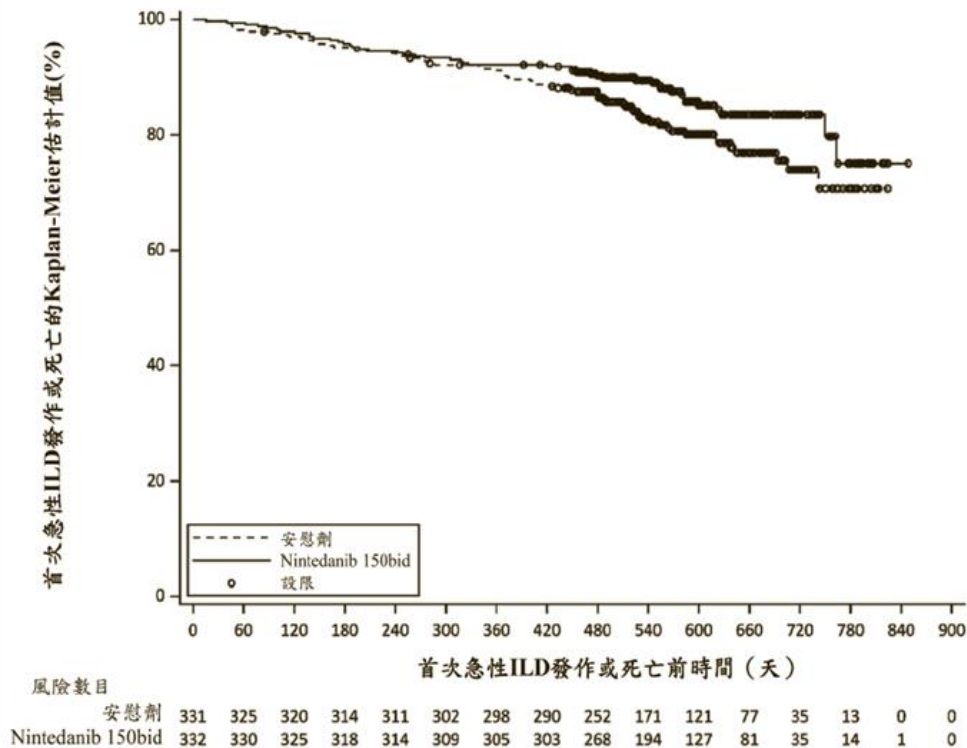
首次急性ILD發作或死亡前的時間

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



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

圖9 整個試驗期間首次急性ILD發作或死亡前時間的Kaplan–Meier圖



bid = 每日兩次

存活分析

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

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

惡化(FVC%預測值下降絕對值≥10%)或死亡前時間

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

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

生活品質



INBUILD 試驗52週健康相關生活品質的量測依據如下：

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

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

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

13 包裝及儲存

13.1 包裝

150毫克：棕色、不透明的橢圓形軟膠囊，上面印有黑色百靈佳殷格翰公司標誌與「150」字樣，包裝如下：4-1000錠ALU/ALU blister鋁箔紙盒裝。

100毫克：桃紅色、不透明的橢圓形軟膠囊，上面印有黑色百靈佳殷格翰公司標誌與「100」字樣，包裝如下：4-1000錠ALU/ALU blister鋁箔紙盒裝。

13.2 效期

36個月

13.3 儲存條件

溫度低於攝氏25度。

請避免暴露於高度潮濕與過熱的場所。

請存放在兒童無法取得之安全位置。

14 病人使用須知

請病人詳閱TFDA核准的仿單(病人使用須知)。

肝功能指數升高和藥物引起的肝損傷

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

胃腸疾患

請告知病人接受OFEV治療最常發生的胃腸不適，包括腹瀉、噁心與嘔吐。並請告知病人醫療單位在治療此類副作用時，可能會建議病人多補充水分、服用止瀉藥(例如：loperamide)或止吐藥。可能有必要暫時調降劑量或中斷給藥。必須告知病人一出現腹瀉或任何重度或持續不退的腹瀉、噁心或嘔吐初期徵象時，立即聯絡醫療單位[請參見「警語/注意事項」(5.1)與「副作用/不良反應」(8)]。

胚胎 - 胎兒毒性

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

動脈血栓栓塞事件

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

出血風險

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

胃腸穿孔

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

腎病尿蛋白

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

哺乳

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

吸菸者

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

用法

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

15 其他

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

COL9114BAJ192020A132022

修訂日期：2022年02月

核定日期：2022年06月

製造廠

Catalent Germany Eberbach GmbH

GAMMELSBACHER STRASSE 2, 69412 EBERBACH, GERMANY

BOEHRINGER INGELHEIM PHAR

MA GMBH & CO. KG.

BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

藥商

111.08.18

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號12樓

