

肺欣妥膜衣錠 15 毫克、30 毫克、45 毫克

VIZIMPRO Film-coated Tablets 15 mg, 30 mg, and 45 mg

15 mg：衛部藥輸字第 027769 號
30 mg：衛部藥輸字第 027770 號
45 mg：衛部藥輸字第 027771 號
本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱

肺欣妥膜衣錠 15 毫克
肺欣妥膜衣錠 30 毫克
肺欣妥膜衣錠 45 毫克

2. 定性與定量成分

肺欣妥膜衣錠 15 毫克
每錠內含相當於 15 毫克 dacomitinib 之 dacomitinib 單水合物。

有已知作用的賦形劑
每錠內含 40.46 毫克之乳糖單水合物。

肺欣妥膜衣錠 30 毫克
每錠內含相當於 30 毫克 dacomitinib 之 dacomitinib 單水合物。

有已知作用的賦形劑
每錠內含 80.92 毫克之乳糖單水合物。

肺欣妥膜衣錠 45 毫克
每錠內含相當於 45 毫克 dacomitinib 之 dacomitinib 單水合物。

有已知作用的賦形劑
每錠內含 121.39 毫克之乳糖單水合物。

有關賦形劑的完整列表，請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

膜衣錠。

肺欣妥膜衣錠 15 毫克
藍色膜衣包覆、6.35 mm、圓形雙凸錠劑，其中一面有“Pfizer”字樣壓印、另一面則為“DCB15”。

肺欣妥膜衣錠 30 毫克
藍色膜衣包覆、7.5 mm、圓形雙凸錠劑，其中一面有“Pfizer”字樣壓印、另一面則為“DCB30”。

肺欣妥膜衣錠 45 毫克
藍色膜衣包覆、9.0 mm、圓形雙凸錠劑，其中一面有“Pfizer”字樣壓印、另一面則為“DCB45”。

4. 臨床特性

4.1 適應症

做為單一療法，適用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）成人病人的第一線治療。

說明：Vizimpro 對於帶有 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R substitution 以外之 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人的療效安全性尚未建立。（請參閱 5.1 之臨床療效）

4.2 用法用量

Vizimpro 治療應由有使用抗癌藥品經驗的醫師開始並監督。

應在開始進行 dacomitinib 療法前確認 EGFR 突變狀態（請參閱第 4.4 節）。

劑量

Vizimpro 的建議劑量為每日一次口服 45 毫克，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。Dacomitinib 可伴隨食物或空腹服用。應避免同時併用氫離子幫浦抑制劑（PPI）與 dacomitinib。可使用局部作用型制酸劑取代 PPI，或若是使用組織胺第 2 型（H2）受體拮抗劑者，在服用 H2 受體拮抗劑前至少 2 小時或使用後 10 小時，再服用 dacomitinib（請參閱第 4.5 節）。

建議病人於每日大約同一時間服用。若病人嘔吐或漏服一劑則不應服用額外劑量，應在隔天的常態服藥時間服用下一個處方劑量。

劑量調整

可根據個人安全性和耐受性調整劑量。若需要減少 Vizimpro 的劑量，應以表 1 描述的方式調降。針對特定不良反應之劑量調整及處置指引載於表 2（請參閱第 4.4 節及第 4.8 節）。

表 1. Vizimpro 不良反應的建議劑量調整

| 劑量級別(Dose level) | 劑量（每日一次） |
|------------------|----------|
| 建議起始劑量 | 45 毫克 |
| 第一次劑量減少 | 30 毫克 |
| 第二次劑量減少 | 15 毫克 |

表 2. 針對特定 Vizimpro 不良反應的劑量調整與處置

| 不良反應 | 劑量調整 |
|---------------|---|
| 間質性肺病（ILD/肺炎） | <ul style="list-style-type: none">在ILD/肺炎診斷的評估期間暫停使用 dacomitinib。若確診為ILD/肺炎則永久停用 dacomitinib。 |
| 腹瀉 | <ul style="list-style-type: none">無須為等級1腹瀉進行劑量調整。在出現第一次開始腹瀉時開始使用抗腹瀉藥品（如 loperamide）進行治療。鼓勵病人在腹瀉時攝取足量液體。針對等級2腹瀉，若在使用抗腹瀉藥品（如 loperamide）加上攝取足夠液體的情況下嚴重度未在 24 小時內改善至等級≤1，則暫停使用 dacomitinib。在恢復至等級≤1後，重新給予同劑量dacomitinib或考慮降低一個劑量級別。針對等級≥3腹瀉者，暫停使用 dacomitinib。視情況以抗腹瀉藥品（如 loperamide）、攝取足量的口服液體或靜脈輸液或電解質進行治療。在恢復至等級≤1 後，重新給予降低1個劑量級別的 dacomitinib。 |

| | |
|----------|--|
| 皮膚相關不良反應 | <ul style="list-style-type: none"> 無須為等級1皮疹或皮膚紅斑情況進行劑量調整。開始使用（如抗生素、局部類固醇及潤膚劑）進行治療。 無須為等級1剝落性皮膚狀況進行劑量調整。開始使用（如口服抗生素和局部類固醇）進行治療。 無須為等級2皮疹、紅斑或剝落性皮膚狀況進行劑量調整。開始或提供額外治療（如口服抗生素和局部類固醇）。 若有治療的情況下等級2皮疹、紅斑或剝落性皮膚狀況仍持續達72小時，則暫停使用 dacomitinib。在恢復至等級≤1後，重新給予同劑量 dacomitinib 或考慮降低1個劑量級別。 針對等級≥3皮疹、紅斑或剝落性皮膚狀況者，暫停使用 dacomitinib。開始或繼續及/或提供額外治療（如口服或靜脈注射廣效型抗生素和局部類固醇）。在恢復至等級≤1後，重新給予降低1個劑量級別的 dacomitinib。 |
| 其他 | <ul style="list-style-type: none"> 無須為等級1或等級2毒性進行劑量調整。 針對等級≥3毒性則暫停使用 dacomitinib，直到症狀緩解至等級≤2為止。在恢復後，重新給予降低1個劑量級別的 dacomitinib。 |

特殊族群

肝功能不全

給予 **Vizimpro** 時，無須為輕度（Child-Pugh 等級 A）或中度（Child-Pugh 等級 B）肝功能不全病人調整起始劑量。**Dacomitinib** 尚未對於重度（Child-Pugh 等級 C）肝功能不全病人進行研究。不建議對此族群進行治療（請參閱第 5.2 節）。

腎功能不全

投予 **Vizimpro** 時，無須為輕度或中度（肌酸酐清除速率 [CrCl] \geq 30 mL/min）腎功能不全病人調整起始劑量。目前可取得罹患重度腎功能不全（CrCl $<$ 30 mL/min）或需要血液透析病人的資料有限，因此無法在此病人族群中提供給藥劑量建議。治療罹患重度腎功能不全病人時應該謹慎處理（請參閱第 5.2 節）。

老年人族群

無須為老年人（年齡 \geq 65 歲）病人調整 **Vizimpro** 起始劑量（請參閱第 5.2 節）。

兒童族群

尚未建立 **Vizimpro** 對於兒童病人（ $<$ 18 歲）的安全性和療效。目前無資料。

用法

Vizimpro 是口服使用。應搭配水吞下錠劑。

4.3 禁忌症

針對活性成分或第 6.1 節所列的任何賦型劑過敏者。

4.4 特殊警語及使用注意事項

EGFR 突變狀態評估

在評估病人 EGFR 突變狀態時，選擇經完善驗證、穩健的方法以避免偽陰性或偽陽性結果是相當重要的。

間質性肺病（ILD）/肺炎

接受 Vizimpro 治療的病人曾報告出現可能致命的 ILD/肺炎（請參閱第 4.8 節）。未曾對有 ILD 病史的病人進行研究。

應為所有發生急性或無法解釋之肺部症狀（如呼吸困難、咳嗽、發燒）惡化的病人進行仔細的評估以排除 ILD/肺炎。應暫停 dacomitinib 治療等待這些症狀的檢查。若確診為 ILD/肺炎，應永久停用 dacomitinib 並視需要建立適當的治療（請參閱第 4.2 節）。

腹瀉

在 Vizimpro 治療中出現腹瀉的報告非常常見，包括重度腹瀉（請參閱第 4.8 節）。腹瀉可能導致脫水合併或未合併腎功能不全，未經充分治療可能致命。

應在首次出現腹瀉徵兆時（特別是在開始 dacomitinib 治療的前兩週內），給予預防性處置，包含足夠的水分併用抗腹瀉藥品，且直到稀軟便消失 12 小時為止。應使用抗腹瀉藥品（如 loperamide），且必要時增加至最高建議核准劑量。病人可能需要中斷用藥及/或降低 dacomitinib 劑量。病人應維持足夠的水分攝取且脫水的病人可能需要接受靜脈輸液與電解質（請參閱第 4.2 節）。

皮膚相關不良反應

接受 Vizimpro 治療的病人曾報告出現皮疹、紅斑和剝落性皮膚狀況（請參閱第 4.8 節）。

為避免皮膚乾燥應開始進行保濕乳治療，在出現皮疹時，開始以局部抗生素、潤膚劑和局部類固醇治療。讓出現剝落性皮膚狀況的病人開始接受口服抗生素及局部類固醇。考慮為所有情況惡化至嚴重度大於或等於等級 2 者加上廣效型口服或靜脈注射抗生素。暴露於陽光之範圍的皮疹、紅斑和剝落性皮膚狀況可能會惡化。建議病人在暴露於陽光前先行使用保護性衣著與防曬品。病人可能會需要中斷用藥及/或降低 dacomitinib 療法的劑量（請參閱第 4.2 節）。

肝毒性與轉氨酶上升

接受 Vizimpro 治療的病人曾報告出現轉氨酶上升(丙胺酸轉氨酶(ALT)、天冬胺酸轉氨酶(AST)、轉氨酶)(請參閱第 4.8 節)。於接受每日 45 毫克 dacomitinib 治療的 NSCLC 病人中，有 4 位(1.6%)病人的肝毒性獨立報告。在整個 dacomitinib 的治療計畫中，有 1 位病人因肝衰竭發生致命結果。因此，建議定期肝功能檢驗。如病人在使用 dacomitinib 的期間產生嚴重轉氨酶上升，應中斷用藥(請參閱第 4.2 節)。

經細胞色素 P450(CYP)2D6 代謝的藥品

Vizimpro 可能會增加其他經 CYP2D6 代謝藥物的暴露量（或減少活性代謝物暴露量）。應避免併用治療指數狹窄的 CYP2D6 受質（請參閱第 4.5 節）。

乳糖

本藥品含有乳糖。患有半乳糖不耐症、全乳糖酶缺乏症，或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳病的病人，不得使用本藥品。

4.5 其他藥品交互作用與其他交互作用

併服 dacomitinib 與增加胃 pH 值的藥物

Dacomitinib 的水中溶解度取決於 pH 值，低 pH 值（酸性）會造成溶解度較高。來自健康受試者的試驗數據指出併服單劑 45 毫克 dacomitinib 與多劑 PPI rabeprazole 40 毫克一天一次，相較

於只服用單劑 45 毫克 dacomitinib 者，dacomitinib 的 C_{max} 與 AUC_{0-96h} （介於 0 到 96 小時之濃度時間曲線下面積）分別會下降約 51% 和 39%。在 dacomitinib 治療期間應避免使用 PPI。

根據來自對試驗 A7471001 中 8 名病人的觀察數據，投予局部制酸劑對 dacomitinib 的 C_{max} 和 AUC_{inf} 沒有明顯影響。根據病人的彙整資料，H2 受體拮抗劑對 dacomitinib 的穩定態波谷濃度沒有明顯影響（幾何平均數 86% (90% CI: 73 ; 101)）。需要時可使用局部制酸劑和 H2 受體拮抗劑（請參閱第 4.2 節）。

併服 dacomitinib 與 CYP2D6 受質

相較於單用 dextromethorphan（CYP2D6 已知受質），併服單劑 45 毫克口服劑量 dacomitinib 會增加 dextromethorphan 的平均暴露量（ AUC_{last} 和 C_{max} ）分別為 855% 及 874%。這些結果證實 dacomitinib 可能增加其他主要經 CYP2D6 代謝藥物的暴露量（或減少對活性代謝物的暴露量）。應避免併用治療指數狹窄且高度依賴 CYP2D6 代謝的藥物（包括但不限於 procainamide、pimozide 和 thioridazine）。若無法避免併用，則應依受質藥物仿單中對於併用強效 CYP2D6 抑制劑之建議，進行劑量調整或擴大臨床監測。

4.6 生育力、懷孕與哺乳

有生育能力的女性/避孕

建議具生育能力的女性在接受 Vizimpro 治療期間避孕。接受本藥品治療之有生育能力女性應在療法過程及完成療法後至少 17 天（5 個半衰期）的期間使用適當的避孕方式。

懷孕

目前尚無 dacomitinib 使用於懷孕婦女的資料。動物實驗顯示對生殖毒性影響有限【在大鼠及兔子身上出現較低的母體體重增加及食物攝取，僅大鼠有較低的胎兒體重（請參閱第 5.3 節）】。依據其作用機轉，對孕婦投予 dacomitinib 可能對胎兒造成傷害。不應在懷孕時使用 dacomitinib。應告知在懷孕時使用 dacomitinib 或在使用 dacomitinib 時懷孕的女性病人其對胎兒的潛在危害。

哺乳

目前並不清楚 dacomitinib 及其代謝物是否會分泌至乳汁中。由於許多藥品會分泌至人體乳汁且被哺餵的嬰孩可能會因暴露於 dacomitinib 而導致嚴重的不良反應，應建議母親在接受本藥品時不要哺乳。

生育力

尚未進行 dacomitinib 之生育力試驗。非臨床安全性試驗顯示出現大鼠的子宮頸和陰道上皮可逆性萎縮（請參閱第 5.3 節）。

4.7 對駕駛及操作機械能力之影響

Vizimpro 對於駕駛及操作機械能力會造成些微影響。在使用 dacomitinib 時發生疲勞或眼部不良反應的病人在駕駛或操作機械時應謹慎。

4.8 不良作用

安全性概況摘要

在彙整資料集中，接受 Vizimpro 治療持續時間的時間中位數為 66.7 週。

接受dacomitinib病人最常見 (>20%) 的不良反應為腹瀉 (88.6%)、皮疹 (79.2%)、口腔炎 (71.8%)、指甲異常 (65.5%)、皮膚乾燥 (33.3%)、食慾減低 (31.8%)、結膜炎 (25.5%)、體重減輕 (24.3%)、掉髮 (23.1%)、搔癢症 (22.4%) 和噁心 (20.4%)。

接受dacomitinib治療的病人有6.7%報告嚴重不良反應。接受dacomitinib治療的病人最常見 (≥1%) 報告的嚴重不良反應為腹瀉 (2.0%)、間質性肺病 (1.2%)、皮疹 (1.2%) 和食慾不振 (1.2%)。

接受dacomitinib治療的病人有52.2% 的比例報告因不良反應導致劑量降低。接受dacomitinib治療的病人因任何不良反應導致劑量降低之最常見 (>5%) 報告原因為皮疹 (32.2%)、指甲異常 (16.5%) 以及腹瀉 (7.5%)。

接受dacomitinib治療的病人有6.7%報告因不良反應導致永久停藥。接受dacomitinib的病人因不良反應導致永久停藥之最常見 (>0.5%) 原因為：皮疹 (2.4%)、間質性肺病 (2.0%) 以及腹瀉 (0.8%)。

不良反應列表

表 3 呈現Vizimpro的不良反應。不良反應是依據系統器官類別 (SOC) 列表。在各項SOC中，將不良藥物反應依發生頻率排序，最常發生的反應排第一，定義如下：非常常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100到<1/10)；不常見 (≥1/1,000到<1/100)；罕見 (≥1/10,000到 < 1/1,000)。在每一個發生率組別中，各項不良藥物反應皆按照嚴重度由高排到低列出。

表 3.Dacomitinib 臨床試驗 (N=255) 報告不良反應

| 系統器官類別 | 非常常見 | 常見 |
|--------------|---|--------------------------|
| 代謝與營養疾病 | 食慾不振 低血鉀 ^a | 脫水 |
| 神經系統疾病 | | 味覺障礙 |
| 眼部疾病 | 結膜炎 ^b | |
| 呼吸、胸腔及縱膈疾病 | | 間質性肺病* ^c |
| 胃腸道疾病 | 腹瀉* 口腔炎 ^d 嘔吐 噁心 | |
| 皮膚與皮下組織疾病 | 皮疹 ^e 手掌 - 足底紅斑感覺綜合症候群 皮膚龜裂 皮膚乾燥 ^f 搔癢症 ^g 指甲異常 ^h 掉髮 | 皮膚剝落 ⁱ 多毛症 |
| 全身性異常與投藥部位情況 | 疲倦 無力 | |
| 檢查 | 轉氨酶上升 ^j 體重減輕 | |

資料是根據 255 名橫跨各臨床試驗、以接受起始劑量為每日一次 Vizimpro 45 毫克作為帶有 EGFR 活

表 3. Dacomitinib 臨床試驗 (N=255) 報告不良反應

| 系統器官類別 | 非常常見 | 常見 |
|--------|------|----|
|--------|------|----|

化性突變之 NSCLC 第一線治療的病人綜合資訊。

*報告致命事件。

^a 低血鉀包括以下首選術語：血鉀下降、低血鉀。

^b 結膜炎包括以下常用術語：眼瞼炎、結膜炎、乾眼症、角膜炎、非感染性結膜炎。

^c 間質性肺病包括以下首選術語：間質性肺病、肺炎。

^d 口腔炎包括以下首選術語：口腔潰瘍、唇炎、黏膜發炎、口乾、口腔潰瘍、口腔疼痛、口咽疼痛、口腔炎。

^e 皮疹（亦稱為皮疹及皮膚紅斑情況）包括以下首選術語：痤瘡、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、多型性紅斑、皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹。

^f 皮膚乾燥包括以下首選術語：皮膚乾燥、乾燥症。

^g 搔癢症包括以下首選術語：搔癢症、搔癢性皮疹。

^h 指甲異常包括以下首選術語：嵌甲、甲床出血、甲床發炎、指甲變色、指甲異常、指甲感染、指甲毒性、指甲脆折、甲床分離、指甲脫落、甲溝炎。

ⁱ 皮膚剝落（亦稱為剝落性皮膚狀況）包括以下首選術語：剝落性皮疹、皮膚剝落。

^j 轉氨酶上升包含以下首選術語：丙胺酸轉氨酶、天冬胺酸轉氨酶、轉氨酶。

部分不良反應之說明

在試驗 ARCHER 1050 中發生於至少 10% 的病人身上、非常常見不良反應以美國國家癌症研究所常見毒性標準 (NCI-CTC) 分級摘要於表 4。

表 4. 第 3 期試驗 ARCHER 1050 中非常常見不良反應 (N=451)

| 不良反應 ^a | Dacomitinib (N=227) | | | Gefitinib (N=224) | | |
|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
| | 所有等級 % | 等級 3 % | 等級 4 % | 所有等級 % | 等級 3 % | 等級 4 % |
| <i>代謝與營養疾病</i> | | | | | | |
| 食慾不振 | 30.8 | 3.1 | 0.0 | 25.0 | 0.4 | 0.0 |
| 低血鉀 ^b | 10.1 | 4.0 | 0.9 | 5.8 | 1.8 | 0.0 |
| <i>眼部疾病</i> | | | | | | |
| 結膜炎 ^c | 24.2 | 0.4 | 0.0 | 8.9 | 0.0 | 0.0 |
| <i>胃腸道疾病</i> | | | | | | |
| 腹瀉 ^d | 87.2 | 8.4 | 0.0 | 55.8 | 0.9 | 0.0 |
| 口腔炎 ^e | 69.6 | 4.4 | 0.4 | 33.5 | 0.4 | 0.0 |
| 噁心 | 18.9 | 1.3 | 0.0 | 21.9 | 0.4 | 0.0 |
| <i>皮膚與皮下組織疾病 ^g</i> | | | | | | |
| 皮疹 ^f | 77.1 | 24.2 | 0.0 | 57.6 | 0.9 | 0.0 |
| 手掌 - 足底紅斑感覺綜合症候群 | 14.5 | 0.9 | 0.0 | 3.1 | 0.0 | 0.0 |
| 皮膚乾燥 ^g | 29.5 | 1.8 | 0.0 | 18.8 | 0.4 | 0.0 |
| 搔癢症 ^h | 20.3 | 0.9 | 0.0 | 14.3 | 1.3 | 0.0 |
| 指甲異常 ⁱ | 65.6 | 7.9 | 0.0 | 21.4 | 1.3 | 0.0 |
| 掉髮 | 23.3 | 0.4 | 0.0 | 12.5 | 0.0 | 0.0 |
| <i>全身性異常與投藥部位情況</i> | | | | | | |
| 無力 | 12.8 | 2.2 | 0.0 | 12.5 | 1.3 | 0.0 |
| <i>檢查</i> | | | | | | |

表 4. 第 3 期試驗 ARCHER 1050 中非常常見不良反應 (N=451)

| 不良反應 ^a | Dacomitinib (N=227) | | | Gefitinib (N=224) | | |
|--------------------|------------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
| | 所有等級 % | 等級 3 % | 等級 4 % | 所有等級 % | 等級 3 % | 等級 4 % |
| 轉氨酶上升 ^j | 23.8 | 0.9 | 0 | 40.2 | 9.8 | 0 |
| 體重減輕 | 25.6 | 2.2 | 0.0 | 16.5 | 0.4 | 0.0 |

^a 僅包含 dacomitinib 組發生率≥10%的不良反應。
^b 低血鉀包括以下首選術語：血鉀下降、低血鉀。
^c 結膜炎包括以下首選術語：眼瞼炎、結膜炎、乾眼症、角膜炎、非感染性結膜炎。
^d Dacomitinib 組報告 1 起致命事件。
^e 口腔炎包括以下首選術語：口腔潰瘍、唇炎、黏膜發炎、口乾、口腔潰瘍、口腔疼痛、口咽疼痛、口腔炎。
^f 皮疹包括以下首選術語：痤瘡、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹。
^g 皮膚乾燥包括以下首選術語：皮膚乾燥、乾燥症。
^h 搔癢症包括以下首選術語：搔癢症、搔癢性皮疹。
ⁱ 指甲異常包括以下首選術語：嵌甲、甲床出血、甲床發炎、指甲變色、指甲異常、指甲感染、指甲毒性、指甲脆折、甲床分離、指甲脫落、甲溝炎。
^j 轉氨酶上升包含以下首選術語：丙胺酸轉氨酶、天冬胺酸轉氨酶、轉氨酶。

間質性肺病 (ILD) / 肺炎

接受 Vizimpro 治療的病人有 2.7% 報告出現 ILD/肺炎不良反應，且有 0.8% 嚴重度等級 ≥ 3 ILD/肺炎不良反應，包括一起致命事件 (0.4%) (請參閱第 4.4 節)。

接受 dacomitinib 的病人到首次發生任何等級之 ILD/肺炎事件前經過時間中位數為 16 週，而到發生最糟的 ILD/肺炎事件前經過時間中位數為 16 週。任何等級和等級 ≥ 3 ILD/肺炎持續時間中位數分別為 13 週和 1.5 週 (請參閱第 4.4 節)。

腹瀉

腹瀉是接受 Vizimpro 病人最常報告的不良反應 (88.6%) 且有 9.4% 的病人報告等級 ≥ 3 腹瀉不良反應。在一項臨床試驗中，有一名病人 (0.4%) 發生致命結果 (請參閱第 4.4 節)。

接受 dacomitinib 的病人到首次發生任何等級之腹瀉事件前經過時間中位數為 1 週，而到發生最糟腹瀉事件前經過時間中位數為 2 週。任何等級和等級 ≥ 3 腹瀉持續時間中位數分別為 20 週和 1 週 (請參閱第 4.4 節)。

皮膚相關不良反應

接受 Vizimpro 的病人分別有 79.2% 和 5.5% 報告出現皮疹、紅斑及剝落性皮膚狀況。皮膚相關不良反應等級為 1 到 3。等級 3 皮疹和皮膚紅斑情況不良反應是最常報告的等級 3 不良反應 (25.5%)。有 0.8% 的病人報告出現等級 3 剝落性皮膚狀況 (請參閱第 4.4 節)。

接受 dacomitinib 的病人到首次發生任何等級之皮膚紅斑事件前經過時間中位數約為 2 週，而到發生最糟皮膚紅斑事件前經過時間中位數為 7 週。任何等級和等級 ≥ 3 皮疹及皮膚紅斑情況持續時間中位數分別為 53 週和 2 週。到首次發生任何等級之剝落性皮膚狀況事件前經過時間中位數約為 6 週，而到發生最糟剝落性皮膚狀況事件前經過時間中位數為 6 週。任何等級和等級 ≥ 3 剝落性皮膚狀況持續時間中位數分別為 10 週和 2 週。

轉氨酶上升

接受Vizimpro的病人有22.0%曾報告出現轉氨酶上升(丙胺酸轉氨酶(ALT)、天冬胺酸轉氨酶(AST)、轉氨酶)，等級為1到3，且主要為等級1 (18.4%) (請參閱第4.4節)。

接受dacomitinib的病人到首次發生任何等級之轉氨酶上升事件前經過時間中位數約為12週，而到發生最糟轉氨酶上升事件前經過時間中位數為12週。任何等級和等級≥ 3的轉氨酶上升事件前持續時間中位數分別約為11週和1週。

疑似不良反應的通報

藥品獲得核准後的疑似不良反應通報十分重要。此能讓藥品效益/風險的平衡持續受到監測。

4.9 過量

在劑量超過每日一次45毫克者身上觀察到的不良反應主要是胃腸道、皮膚和全身性（如疲倦、不適及體重減輕）。

Dacomitinib沒有已知的解毒劑。Dacomitinib過量的治療應包括症狀治療及全面性支持措施。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥物分類：抗癌劑、酪氨酸激酶抑制劑、ATC編號：L01XE47

作用機轉

Dacomitinib 是一種全人體表皮生長因數受體 (HER) (EGFR/HER1、HER2 和 HER4) 抑制劑，合併抗突變 EGFR 外加外顯子 19 缺失或外顯子 21 之 L858R 置換的作用。Dacomitinib 選擇性且不可逆地結合至其 HER 家族標靶，以提供更長時間的抑制。

心臟電生理學

以 32 名罹患末期 NSCLC 病人的時間對照心電圖 (ECG) 評估與基準期相較之改變和相對應藥物動力學數據，評估 dacomitinib 對按心律校正 QT 間期 (QTc) 的影響。Dacomitinib 在服用每日一次 45 毫克後產生預期中的治療最高濃度下，不會讓 QTc 延長至造成任何臨床相關影響的程度。

臨床療效

以 *Vizimpro* 作為帶有 *EGFR* 活化性突變之 *NSCLC* 病人的第一線治療 (*ARCHER 1050*)

Vizimpro 的療效與安全性已在針對帶有 *EGFR* 活化性突變 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R substitution mutations 之局部末期、不適合接受治療性手術或放射治療，或轉移性 *NSCLC* 病人進行的第 3 期試驗 (*ARCHER 1050*) 中進行研究，以確認 dacomitinib 優於 gefitinib。在這項多中心、多國、隨機、開放性第 3 期試驗中共有 452 名病人以 1:1 的方式隨機分配至 dacomitinib 或 gefitinib 組。

以每日連續口服方式進行治療直到疾病惡化、開始進行新的抗癌療法、無法耐受毒性、撤回同意、死亡，或試驗主持人依計畫書規定做出決定為止，視何者最早發生。隨機分配的分層因數為種族（依病人陳述分為日本、中國大陸、其他東亞地區與非東亞區）及 *EGFR* 突變狀態（外顯子 19 缺失與外顯子 21 的 L858R 突變）。*EGFR* 突變狀態依據標準化且上市之檢測工具判定。

試驗的主要指標為經盲性獨立放射中心（IRC）審閱判定之無惡化存活期（PFS）。關鍵次要指標包括客觀反應率（ORR）、反應持續時間（DoR）、整體存活期（OS）。

整體試驗族群的人口學特徵為女性占 60%；納入時年齡中位數 62 歲，其中 10.8%≥75 歲。百分之三十的人在基準期的美國東岸癌症臨床研究合作組織（ECOG）體能狀態（PS）分數為 0、70%的人是 ECOG PS 1；59%的人帶有外顯子 19 缺失、41%帶有外顯子 21 的 L858R 突變。種族為白人 23%、亞洲人 77%、黑人< 1%。試驗排除有腦部轉移或腦脊髓膜疾病或 ECOG PS≥2 者。

證實相較於隨機分配到 gefitinib 的病人，隨機分配到 dacomitinib 的病人之 IRC 判定 PFS 出現統計上顯著改善，參閱表 5 和圖 1。

根據基準期特質的 IRC 審閱之 PFS 次群組分析與 PFS 的主要分析一致。亞洲與非亞洲病人之 IRC 審閱 PFS 的 HR 分別為 0.509（95% CI: 0.391, 0.662）與 0.889（95% CI: 0.568, 1.391）。

事前定義的 OS 最終分析證實 dacomitinib 相較於 gefitinib 達到顯著的 OS 改善，參閱表 5 和圖 2。亞洲與非東亞病人 OS 的 HR 分別為 0.812（95% CI: 0.595, 1.108）與 0.721（95% CI: 0.433, 1.201）。基於事前定義的統計檢測程式，整體存活期結果被認為是探索性質。

表 5. ARCHER 1050 中之前未曾接受治療、帶有 EGFR 活化型突變的 NSCLC 病人療效結果 – ITT 族群*

| | Dacomitinib N=227 | Gefitinib N=225 |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 無惡化存活期（根據 IRC） | | |
| 發生事件病人數，n (%) | 136 (59.9%) | 179 (79.6%) |
| 以月計算 PFS 中位數（95% CI） | 14.7 (11.1, 16.6) | 9.2 (9.1, 11.0) |
| HR(95% CI) ^a | 0.589 (0.469, 0.739) | |
| 雙邊 p 值 ^b | < 0.0001 | |
| 整體存活期 | | |
| 發生事件病人數，n (%) | 103 (45.4) | 117 (52.0) |
| 以月計算 OS 中位數（95% CI） | 34.1 (29.5, 37.7) | 26.8 (23.7, 32.1) |
| HR(95% CI) ^a | 0.760 (0.582, 0.993) | |
| 雙邊 p 值 ^b | 0.0438 | |
| 客觀反應率（根據 IRC） | | |
| 客觀反應率 %（95% CI） | 74.9% (68.7, 80.4) | 71.6% (65.2, 77.4) |
| 雙邊 p 值 ^c | 0.3883 | |
| 反應者反應持續時間（根據 IRC） | | |
| 經 IRC 審閱之反應者人數，n (%) | 170 (74.9) | 161 (71.6) |
| 以月計算 DoR 中位數（95% CI） | 14.8 (12.0, 17.4) | 8.3 (7.4, 9.2) |
| HR(95% CI) ^a | 0.403 (0.307, 0.529) | |
| 雙邊 p 值 ^b | < 0.0001 | |

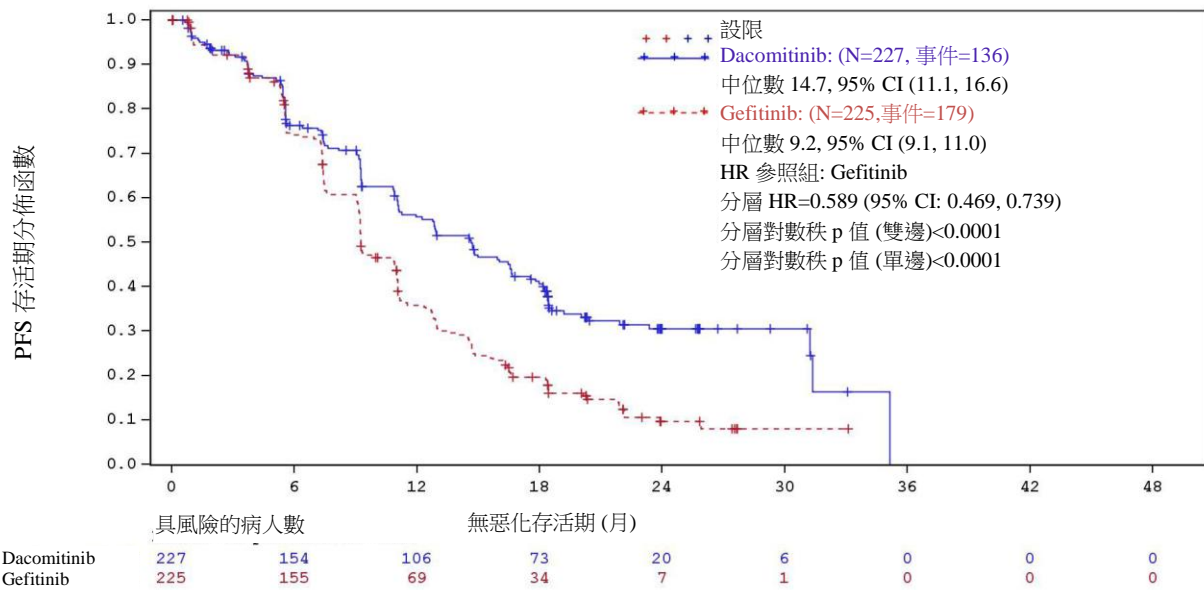
*除了事前定義之最終 OS 分析是根據數據截止日期 2017 年 2 月 17 日以外，資料是根據數據截止日期 2016 年 7 月 29 日。

縮寫：CI=信賴區間；EGFR=表皮生長因數受體；HR=風險比；IRC=獨立放射中心；ITT=意向治療；IWRS=互動式網路報告系統；N/n=總數；NSCLC=非小細胞肺癌；OS=整體存活期、PFS=無惡化存活期；DoR=反應持續時間。

- 來自分層 Cox 迴歸。分層因數為隨機分配時根據 IWRS 之種族（日本、中國大陸、其他東亞地區與非東亞區）及 EGFR 突變狀態（外顯子 19 缺失與外顯子 21 的 L858R 突變）。
- 根據分層對數等級檢定。分層因數為隨機分配時根據 IWRS 之種族（日本、中國大陸、其他東亞地區與非東亞區）及 EGFR 突變狀態（外顯子 19 缺失與外顯子 21 的 L858R 突變）。

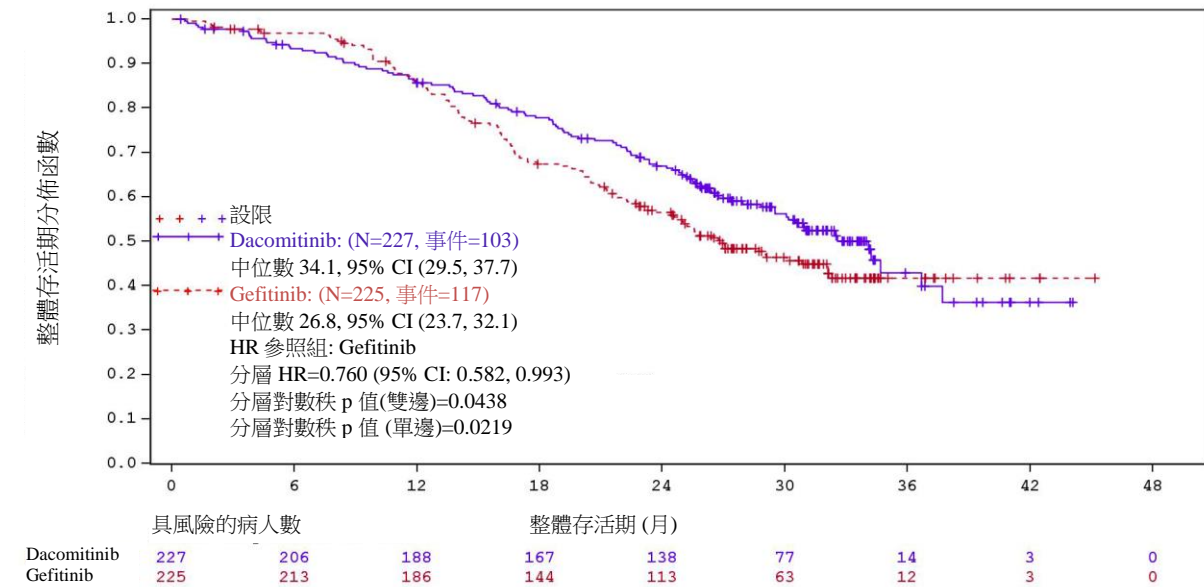
c. 根據分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定。分層因數為隨機分配時根據 IWRS 之種族（日本、中國大陸、其他東亞地區與非東亞區）及 EGFR 突變狀態（外顯子 19 缺失與外顯子 21 的 L858R 突變）。

圖 1. ARCHER1050 - 經 IRC 審閱 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線 – ITT 族群



縮寫：CI=信賴區間；HR=風險比；IRC=獨立放射中心；ITT=意向治療；N=總數；PFS=無惡化存活期。

圖 2. ARCHER1050 - OS 的 Kaplan-Meier 曲線 – ITT 族群



縮寫：CI=信賴區間；HR=風險比；ITT=意向治療；N=總數；OS=整體存活期。

病人報告結果是以歐洲癌症研究和治療組織生活品質問卷核心 30（項）（EORTC-QLQ-C30）及其歐洲癌症研究和治療組織生活品質問卷肺癌模組 – 肺癌模組 13（項）（EORTC-QLQ-LC13）收集而來。

完成率很高，兩組在所有週期內約 90%。Dacomitinib 相較於 gefitinib 在胸部疼痛之疾病相關症狀上有改善（ $p=0.0235$ ）。Dacomitinib 組在胸部疼痛上與基準期相比之改善具有臨床意義

(與基準期相比變化 ≥ 10 分)。咳嗽的疾病相關症狀與基準期相比出現具有臨床意義的改善(與基準期相比變化 ≥ 10 分)，這一項 **dacomitinib** 組與 **gefitinib** 組表現相仿 ($p = 0.3440$) **Dacomitinib** 組與 **gefitinib** 組間相較於基準期的改善未達統計學差異項目為呼吸困難 ($p = 0.9411$)、疲倦 ($p = 0.5490$)、手臂或肩膀疼痛 ($p = 0.2854$) 和其他部位疼痛 ($p = 0.3288$) 的疾病相關症狀。

相較於 **gefitinib**，**dacomitinib** 導致腹瀉 ($p < 0.0001$) 與口腔潰瘍 ($p < 0.0001$) 的疾病相關症狀惡化，而 **dacomitinib** 組相較於基準期之退步具有臨床意義。

Dacomitinib 可維持整體生活品質，相較於基準期無顯著改變。

5.2 藥物動力學性質

吸收

相較於靜脈注射，口服單劑 45 毫克 **dacomitinib** 錠劑後的絕對生體可用率平均為 80% (範圍：65% 至 100%)， C_{max} 發生於口服藥物後 5 到 6 小時。每日服用 **dacomitinib** 45 毫克後，在 14 天內會達到穩定狀態。食物對生體可用率的改變幅度不具有臨床意義。**Dacomitinib** 可伴隨食物或空腹使用。**Dacomitinib** 是一種膜運輸蛋白 P-醣蛋白 (P-gp) 和乳癌抗藥性蛋白 (BCRP) 的受質。然而基於其 80% 的口服生體可用率，這些膜運輸蛋白不太可能對 **dacomitinib** 的吸收產生影響。

分佈

在靜脈給藥後，**dacomitinib** 會以 27 L/kg (70 公斤病人) (CV% : 18%) 的平均穩定狀態分佈體積廣泛分佈到全身。在血漿中，**dacomitinib** 會結合至白蛋白和 α_1 - 酸醣蛋白，且在體外及離體健康自願者血漿中的未結合同比率約為 2%。

生物轉化

在人體內，**dacomitinib** 會進行氧化及谷胱甘肽結合作用作為主要代謝途徑。在口服單劑 45 毫克的 [^{14}C] **dacomitinib** 後，大量的循環代謝物為 O-desmethyl **dacomitinib**。這項代謝物在體外展現出與 **dacomitinib** 相似的藥理學活性。在糞便中，**dacomitinib**、O-desmethyl **dacomitinib**、結合半胱氨酸的 **dacomitinib** 和 **dacomitinib** 單氧化代謝物是主要的藥物相關成分。體外試驗指出 CYP2D6 是形成 O-desmethyl **dacomitinib** 的主要 CYP 同功酶，而 CYP3A4 則是負責形成其他次要氧化代謝物。O-desmethyl **dacomitinib** 占了人體血漿中 16% 的放射活性且主要是由 CYP2D6 及較少部分的 CYP2C9 代謝形成。抑制 CYP2D6 會轉變成代謝物暴露量減少約 90% 以及 **dacomitinib** 暴露量增加約 37%。

其他關於藥物間交互作用的資訊

Dacomitinib 及 O-desmethyl dacomitinib 對 CYP 酵素的影響

在體外試驗中，**dacomitinib** 及其代謝物 O-desmethyl **dacomitinib** 在臨床對應濃度下抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A4/5 活性的潛在可能均低。在體外試驗中，**dacomitinib** 在臨床對應濃度下誘發 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 活性的潛在可能低。

Dacomitinib 對藥物運輸子的影響

在體外試驗中，dacomitinib 在臨床對應濃度下抑制藥物運輸子 P-gp（系統性）、有機陰離子運輸子(OAT)1 和 OAT3、有機陽離子運輸子(OCT)2、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1 和 OATP1B3 活性的潛在可能低，但可能會抑制 P-gp（胃腸道）、BCRP（系統性及胃腸道）以及 OCT1 的活性。

Dacomitinib 對於 UGT 酵素的影響

在體外試驗中，dacomitinib 抑制尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 和 UGT2B15 活性的潛在可能低。

排除

Dacomitinib 的血漿半衰期範圍介於 54 到 80 小時。Dacomitinib 的清除率為 20.0 L/hr 且具有 32% 的個體間變異性 (CV%)。在 6 名健康男性受試者給予單劑口服劑量 [¹⁴C] 放射標記 dacomitinib 後，552 小時內回收的總投藥放射性中位數為 82%；糞便（79% 的劑量）為排泄的主要途徑；3% 的劑量在尿液中回收，且其中 <1% 為原型態 dacomitinib。

特殊族群

年齡、種族、性別、體重

根據族群藥物動力學分析，病人年齡、種族、性別和體重不會對 dacomitinib 的預測穩定狀態暴露量產生具臨床意義之影響。

肝功能不全

在一項肝功能不全試驗中，在接受單劑口服 30 毫克的 Vizimpro 後，相較於正常肝功能受試者 (N=8)，dacomitinib 暴露量 (AUC_{inf} 及 C_{max}) 在輕度肝功能不全 (Child-Pugh 等級 A；N=8) 者身上並未改變，而在中度肝功能不全 (Child-Pugh 等級 B；N=9) 者則分別下降 15% 及 20%。Dacomitinib 尚未對重度肝功能不全受試者 (Child-Pugh 等級 C) 進行研究。此外，根據一項利用來自 1381 名病人，其中包括 158 位按美國國家癌症研究所 (NCI) 標準定義之輕度肝功能不全【總膽紅素 ≤ 正常值上限 (ULN) 且天門冬胺酸轉氨酶 (AST) > ULN 或總膽紅素 > 1.0 至 1.5 倍 ULN 且 AST 為任意值；N=158】病人的族群藥物動力學分析，輕度肝功能不全對 dacomitinib 的藥物動力學沒有影響。在少數的中度肝功能不全病人中【總膽紅素 > 1.5 至 3 倍 ULN 且 AST 為任意值；N=5】，未觀察到 dacomitinib 的藥物動力學有改變的證據。

腎功能不全

尚未對腎功能不全病人進行臨床試驗。根據族群藥物動力學分析，相較於腎功能正常受試者 (CrCl ≥ 90 mL/min；N=567)，輕度 (60 mL/min ≤ CrCl < 90 mL/min；N=590) 和中度 (30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min；N=218) 腎功能不全不會改變 dacomitinib 的藥物動力學。Dacomitinib 於重度腎功能不全 (CrCl < 30 mL/min) (N=4) 病人可取得的藥物動力學數據有限。尚未研究 dacomitinib 在需血液透析的病人之藥物動力學。

暴露反應關係

無法透過研究的暴露範圍找出 dacomitinib 暴露與療效間的明確關係。顯著暴露-安全性關係定義為等級 ≥ 3 皮疹/痤瘡樣皮膚炎、其他皮膚毒性、腹瀉和等級 ≥ 1 口腔炎。

5.3 臨床前安全資料

重覆劑量毒性

在對大鼠進行長達 6 個月以及對犬隻的 9 個月重覆劑量毒性試驗中，辨識出的毒性主要在皮膚/頭髮（大鼠和犬隻的皮膚變化、大鼠毛囊萎縮/發育異常）、腎臟（腎乳頭壞死，常伴隨腎小管退化、再生、擴張及/或萎縮、大鼠之暗示腎功能損壞的泌尿標記變化、犬隻的腎盂表皮與發炎相關之糜爛或潰瘍，未合併暗示腎功能障礙之變化）、眼睛（大鼠和犬隻角膜上皮萎縮、

犬隻的角膜潰瘍/糜爛合併發結膜紅/腫脹、結膜炎、瞬膜提高、斜視增加、部分闔眼、流淚及/或眼部分泌物)和消化系統(大鼠和犬隻腸病變、犬隻的口腔糜爛/潰瘍合併口腔黏膜發紅)以及大鼠其他器官上皮細胞萎縮。此外，僅在大鼠身上觀察到肝細胞壞死合併轉氨酶上升(繼發於胃腸道毒性)和肝細胞空泡形成。除了毛囊及腎臟變化之外的影響都是可逆的。所有影響都發生於全身性暴露低於人體建議劑量 45 毫克 QD 的情況。

基因毒性

Dacomitinib是以一系列基因毒性試驗進行檢測。Dacomitinib在細菌基因逆向變異(Ames)試驗中並非致突變性，且在雄性與雌性大鼠體內骨髓微核試驗中沒有致染色體斷裂性或致非整倍體性。Dacomitinib在體外人體淋巴球染色體異常試驗中，在細胞毒性濃度下具致染色體斷裂性。Dacomitinib不會直接對DNA產生反應，正如細菌基因逆向變異試驗的陰性結果所證實，且在骨髓微核試驗中濃度約達人體建議劑量之未結合AUC或C_{max}的60-70倍下不會誘發染色體傷害。因此不預期dacomitinib在臨床對應暴露濃度下會出現基因毒性。

致癌性

尚未進行dacomitinib之致癌性試驗。

生育力受損

尚未進行dacomitinib之生育力試驗。在dacomitinib的重複劑量毒性試驗中，觀察結果顯示在給予約人體建議劑量之未結合AUC的0.3倍(約6個月)的情況下，會對雌性大鼠生殖器官產生影響，但侷限於子宮頸和陰道的可逆性上皮萎縮。給予雄性大鼠6個月≤2 mg/kg/day(約人體建議劑量之未結合AUC的1.1倍)，或給犬隻9個月≤1 mg/kg/day(約人體建議劑量之未結合AUC的0.3倍)藥物的情況下，對生殖器官沒有影響。

發育毒性

在大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育試驗中，懷孕動物在器官形成期期間分別接受約人體建議劑量之未結合AUC的2.4倍和0.3倍的口服藥物劑量。在大鼠及兔子身上出現較低的母體體重增加及食物攝取。母體中毒劑量使大鼠胚胎中毒，導致胎兒體重減輕。

光毒性

對有色老鼠進行的dacomitinib光毒性試驗顯示沒有光毒性潛在可能。

環境風險評估

環境風險評估試驗顯示dacomitinib可能會永久存在、具生物累積性且對環境具有毒性(請參閱第6.6節)。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

錠劑成分

Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

膜衣

Opadry II Blue 85F30716 內含：
Polyvinyl alcohol – partially hydrolysed (E1203)
Talc (E553b)

Titanium dioxide (E171)
Macrogol/PEG (E1521)
FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 不相容性

不適用。

6.3 架貯期

請見外盒標示。

6.4 儲存特別注意事項

請儲存於 30°C 以下。

6.5 容器材質與容量

鋁箔盒裝或 30 粒塑膠瓶裝。

6.6 棄置及其他處理之特殊注意事項

應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

版本：SPC 20180824-3

製造廠名：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

製造地址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg, Germany

藥商名稱：美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司

藥商地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓