

### 8.6 肝功能不全病患

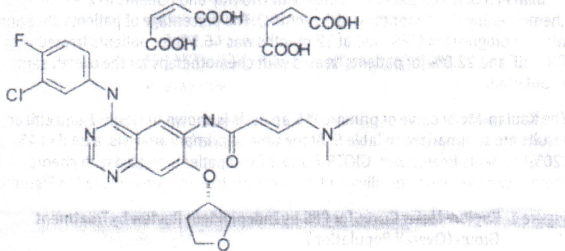
尚未針對重度(Child Pugh C)肝功能不全病患進行GIOTRIF的研究。不建議GIOTRIF用於此族群的病患[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]。對於輕度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝功能不全的病患，無須調整GIOTRIF的初始劑量[請參閱「臨床藥學」(12.2)]。

### 10 用藥過量

目前尚無GIOTRIF用藥過量時的專用解毒劑。在第一期臨床試驗中針對少數病患研究的GIOTRIF最高劑量為以160 mg一天一次治療3天以及以100 mg一天一次治療2週。此劑量所導致的不良反應主要為皮膚(皮疹/瘙癢)與腸胃事件(尤其是腹瀉)。發生在兩名各自吃下360 mg GIOTRIF的健康青少年(同時吃下多種藥物)的用藥過量案例，其所伴隨發生的藥物不良反應包括噁心、嘔吐、無力、頭昏、頭痛、腹痛與澱粉酶升高(<1.5倍ULN)。這兩入皆從這些事件復原。若疑似用藥過量，應立即停用GIOTRIF，並給予支持性照護措施。

### 11 性質說明

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



Afatinib dimaleate為白色至褐黃色粉末，分子式為 $C_{33}H_{33}ClF_2N_6O_{11}$ ，分子量為718.1 g/mol。

GIOTRIF口服錠劑有4種劑量(50 mg、40 mg、30 mg或20 mg afatinib，分別相當於73.90 mg、59.12 mg、44.34 mg或29.56 mg afatinib dimaleate)。GIOTRIF的非活性成分如下：錠劑核心：lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、croscopovidone、Silica, colloidal anhydrous、magnesium stearate。膜衣：hypromellose 2910、macrogol 400、titanium dioxide、talc、polysorbate 80、Indigo carmine aluminium lake 11-14% (僅50 mg、40 mg與30 mg錠劑含有)。

### 12 臨床藥理學

#### 12.1 作用機轉

Afatinib為一強力、具選擇性、不可逆的ErbB類受體阻斷劑。Afatinib會與由ErbB類受體成員EGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)及ErbB4所形成的所有同型二聚體(homodimers)及異型二聚體(heterodimers)形成共價鍵結，進而不可逆地阻斷這些二聚體的訊號傳遞。

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

GIOTRIF尚未針對重度腎功能不全( $CrCl < 30$  mL/min)的病患進行研究[請參閱「在特定族群使用」(8.5)]。不建議重度腎功能不全( $CrCl < 30$  mL/min)的病患接受GIOTRIF治療。

### 肝功能不全病患

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

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

### 體重

根據族群藥物動力學分析，在接受GIOTRIF治療的病患中，相較於體重62公斤(體重中位數)的病患，42公斤(第2.5百分位數)病患的血漿中藥物暴露量( $AUC_{0-24}$ )增加26%，95公斤(第97.5百分位數)病患則降低22%[請參閱「警語及注意事項」(5.3)]。無須因血漿中暴露量有此等差異而進行任何劑量調整。

### 性別

根據族群藥物動力學分析，女性病患的血漿中藥物暴露量( $AUC_{0-24}$ ) (對體重進行校正後)較男性病患高15%[請參閱「警語及注意事項」(5.3)]。無須因血漿中暴露量有此等差異而進行任何劑量調整。

### 年齡

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

### 人種

無須依據人種調整劑量。根據族群藥物動力學分析(納入亞洲、白人、黑人或非洲裔美國人等族裔子群體)，人種對afatinib的藥物動力學性質並無影響。

### 其他病患之外在/內在因素

根據族群藥物動力學分析，抽菸、飲酒或有肝臟癌轉移，對afatinib的藥物動力學性質皆無影響。

### 藥物交互作用

#### P-糖蛋白(P-gp)

P-gp抑制劑或誘發劑對afatinib的影響：已進行兩項臨床試驗評估ritonavir(強力P-gp抑制劑)對afatinib之藥物動力學的影響。在其中一項試驗中，比較單獨使用40 mg GIOTRIF與同時使用GIOTRIF(40 mg)及ritonavir(200 mg一天兩次，治療3天)的相對生體可用率，亦比較單獨使用40 mg GIOTRIF與於服用GIOTRIF(40 mg)後6小時才使用ritonavir(200 mg一天兩次，治療3天)的相對生體可用率。當與ritonavir同時使用時，afatinib的相對生體可用率為119%( $AUC_{0-24}$ )與104%( $C_{max}$ )，於服用GIOTRIF後6小時才使用ritonavir時，則為111%( $AUC_{0-24}$ )與105%( $C_{max}$ )。在第二項試驗中，在使用單劑GIOTRIF(20 mg)前1個小時使用ritonavir(200 mg一天兩次，治療3天)時，afatinib暴露量增加48%( $AUC_{0-24}$ )與39%( $C_{max}$ ) [請參閱「用法用量」(2.1)、「警語及注意事項」(5.9)與「藥物交互作用」(7.1)]。

在使用單劑40 mg GIOTRIF之前，先以強力P-gp誘發劑rifampicin (600 mg一天一次)治療7天，會導致血漿中的afatinib暴露量降低34%( $AUC_{0-24}$ )與22%( $C_{max}$ ) [請參閱「警語及注意事項」(5.9)與「藥物交互作用」(7.1)]。