

在ErbB路徑失調(deregulation)的臨床前疾病模型中, afatinib單一療法即可有效地阻斷ErbB受體的訊號傳遞, 進而抑制腫瘤生長, 或使腫瘤消退。具有L858R或Del19 EGFR突變的NSCLC細胞對afatinib治療特別敏感。在NSCLC細胞株(體外實驗)以及由突變種EGFR同功酶(包括已知對EGFR抑制劑erlotinib及gefitinib具抗藥性者, 例如T790M)所驅動的腫瘤模型(體內研究, 異種移植或基因轉殖模型), afatinib仍保有顯著的抗腫瘤活性。

12.2 藥物動力學

吸收

口服afatinib膜衣錠之後, afatinib的最高濃度(C_{max})可於用藥後約2至5小時達到。在GIOTRIF 20至50 mg劑量範圍時, C_{max} 與AUC_{0-∞}平均值增加的幅度稍高於劑量比例關係的幅度。

相較於在空腹狀態下服用, 與高脂食物一起使用時, afatinib的全身性暴露量降低50%(C_{max})與39%(AUC_{0-∞})。根據得自多種腫瘤之臨床試驗的族群藥物動力學資料, 在服用GIOTRIF之前3小時內或之後1小時內進食時, AUC_{0-∞}平均降低26%。因此, 在服用GIOTRIF之前至少3小時內或之後至少1小時內不可進食(請參閱「用法用量」(2.1))。

相較於口服藥液, 服用GIOTRIF之後的相對生體可用率平均為92%(對AUC_{0-∞}的幾何平均比值進行校正後)。

分布

在體外實驗中, 約有95%的afatinib會與人類血漿蛋白結合。

代謝

在體內, 酵素催化的代謝反應僅佔afatinib代謝的極小部分。與蛋白質形成共價鍵結的產物才是循環中主要的afatinib代謝物。

清除

在人體, afatinib主要經由糞便排除。在口服單劑¹⁴C-標示之afatinib後, 從糞便與尿液回收的放射活性約分別為85%與4%。在所回收的劑量中, 原始形式的化合物佔88%。

擬似末端清除半衰期(apparent terminal half-life)為37小時。穩定狀態的血漿中藥物濃度可於使用多劑GIOTRIF的8天內達到, 產生2.77倍(AUC)與2.11倍(C_{max})的蓄積量。

特定族群

腎功能不全病患

使用單劑afatinib後, 從腎臟排除的量低於5%。依據得自多種腫瘤之臨床試驗的族群藥物動力學資料, 相較於CrCl為79 mL/min(整體族群的CrCl中位數)的病患, CrCl為60或30 mL/min者的afatinib暴露量分別增加13%與42%, CrCl為90或120 mL/min者則分別降低6%與20% (請參閱「警語及注意事項」(5.3)與「在特定族群使用」(8.5))。對於輕度或中度腎功能不全的病患, 無須調整其初始劑量。

[3]

表4 在NSCLC臨床試驗中接受GIOTRIF單一療法之所有病患所發生的腹瀉與皮疹/瘙癢綜合分析

	先前未曾接受EGFR-TKI治療者 (初始劑量40 mg/天) n=497(%)	先前曾接受EGFR-TKI治療者 (初始劑量50 mg/天) n=1638(%)
CTCAE第3級皮疹/瘙癢	14.3	11.8
CTCAE第3級腹瀉	9.9	17.6
因皮疹/瘙癢而中斷治療(所有的級別)	1.2	1.9
因腹瀉而中斷治療(所有的級別)	0.6	4.5

Afatinib對P-gp受質的影響: 根據體外實驗的資料, afatinib對P-gp具有中等抑制作用, 因此afatinib應該不致影響血漿中其他P-gp受質的濃度。

乳癌抗藥性蛋白(Breast Cancer Resistance Protein, 簡稱BCRP)體外研究顯示, afatinib為轉運蛋白BCRP的受質與抑制劑。

細胞色素P450(CYP450)酵素

CYP450酵素誘發劑與抑制劑對afatinib的影響: 體外研究的資料顯示, 併用之藥物應不致因為對CYP450酵素具有抑制作用或誘發作用而與GIOTRIF產生藥物交互作用。人體研究發現, 酵素催化的代謝反應僅佔afatinib代謝的極小部分。大約2%的afatinib劑量由FMO3所代謝; 由CYP3A4所催化的N-去甲基作用因量過少而無法定量偵測到。

Afatinib對CYP450酵素的影響: Afatinib並非CYP450酵素的抑制劑或誘發劑。因此, afatinib應該不致影響其他CYP450酵素依賴性藥物的代謝。

藥物吸收運送系統

體外研究的資料顯示, 應該不會因為OATB1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2與OCT3等轉運蛋白受抑制而與GIOTRIF發生藥物交互作用。

UDP-葡萄糖醛基轉移酶(UDP-glucuronosyltransferase 1A1, 簡稱UGT1A1)

體外研究的資料顯示, 應該不會因為UGT1A1受抑制而發生GIOTRIF藥物交互作用。

12.3 心臟電流生理學

復發性或難治性實體腫瘤患者服用一天50 mg劑量的GIOTRIF一劑或多劑後均不會導致QTcF間隔顯著延長。未曾發現具臨床意義的心臟安全顧慮。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

尚未進行afatinib的致癌性研究。

單一檢測菌株(Ames)的致突變性檢測法發現, afatinib呈現弱陽性反應。不過, 在使用無細胞毒性濃度進行的體外染色體異常檢測, 體內骨髓微核檢測、體內的慧星檢測(Comet assay)以及在體內執行4週Muta™小鼠口服突變研究中, 皆未發現afatinib具有致突變性或基因毒性的可能性。

Afatinib是否會損傷人類的生育能力目前未明。雄性與雌性大鼠的生育力研究顯示, 以口服途徑使用最大耐受劑量(8 mg/kg)對整體生育力無顯著的影響。在雄性與雌性大鼠所能達到的總全身暴露量(AUC_{0-∞})稍高或稍低於在病患所觀察到者(分別為1.3倍與0.51倍)。