

明原因惡化的病患，皆應仔細評估是否為ILD，此時應暫停使用GIOTRIF，等候這些症狀的評估結果。如果診斷確定為ILD，即應永久停用GIOTRIF，並視需要給予適當的治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。

### 5.5 肝毒性

在GIOTRIF治療期間，曾有不到1%的病患發生肝臟衰竭(包括致死事件)。建議應定期檢測肝功能。對於出現肝功能惡化的病患，可能必須暫停GIOTRIF治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。對於在治療前之肝功能檢驗數值正常的病患，若總膽紅素 $>3 \times \text{ULN}$ 且/或轉胺酶 $>5 \times \text{ULN}$ ，應中斷或停止給予GIOTRIF。對於在治療前肝功能檢驗數值超出正常的病患，若肝功能嚴重變化(如總膽紅素加倍，及/或轉胺酶變成三倍)時，應中斷或停止給予GIOTRIF。在肝功能檢驗值持續惡化的情況下，應考慮在這嚴重程度之前，中斷給藥並/或降低劑量且頻繁地監測肝功能。

### 5.6 腎衰竭

曾有肝腎症候群、急性腎衰竭及肾功能不全的報告，其中一例肝腎症候群報告併有B型肝炎感染，而其他的則是與腹瀉、嘔吐、及/或脫水引起的嚴重脫水有關。在脫水的事件中，特別是併有腎衰竭危險因子(如已存在之腎臟疾病、可能引起腎臟疾病的醫療狀況或藥物，或其他誘發狀況包括高齡)的病患，應中斷GIOTRIF之治療，並應採取適當措施以加強補充水分。建議定期監測可能產生脫水的病患之腎功能和血清電解質[請參閱「用法用量」(2.2)]。

### 5.7 角膜炎

若病患出現急性眼睛發炎或其症狀惡化、流淚、光敏感、視力模糊、眼睛痛、及/或眼睛發紅，應立即轉診給眼科醫師。如果診斷確定為潰瘍性角膜炎，即應暫時或永久停止GIOTRIF治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。如果診斷確定為角膜炎，則應仔細評估繼續治療的益處與風險。對於有角膜炎、潰瘍性角膜炎或嚴重乾眼症的病患，使用GIOTRIF時應謹慎[請參閱「不良反應」(6.1)]。配戴隱形眼鏡也是角膜炎及潰瘍的危險因子。

### 5.8 左心室功能

HER2受抑制劑可能伴隨發生左心室功能異常。根據現有的臨床試驗資料，並無證據顯示GIOTRIF對心臟收縮具有不良影響。不過，尚未針對左心室射出分率(left ventricular ejection fraction, 簡稱LVEF)異常或有嚴重心臟病史的病患進行研究。對於存在心臟危險因子的病患與存在具有可影響LVEF之狀況的病患，應考慮進行心臟監測(包括在基準點時與在GIOTRIF治療期間之LVEF評估)。若病患於治療期間出現相關的心臟徵候/症狀，應考慮進行心臟監測(包括LVEF評估)。

對於射出分率低於醫療機構所訂定之正常值下限時，應考慮給予心臟專科諮詢，並暫時或永久停止GIOTRIF治療[請參閱「用法用量」(2.2)]。

### 5.9 P-糖蛋白(P-gp)交互作用

在服用GIOTRIF之前使用強力P-gp抑制劑可能導致afatinib暴露量增加，因此必須謹慎使用。若必須使用P-gp抑制劑，則應在服用GIOTRIF時同時使用，或在其後使用。同時接受強力P-gp誘發劑治療可能降低afatinib的暴露量[請參閱「用法用量」(2.1)、「藥物交互作用」(7.1)與「臨床藥理學」(12.2)]。

### 5.10 懷孕

#### 懷孕類別D

根據其作用機轉，懷孕期間使用GIOTRIF，可能對胎兒造成傷害。目前尚無在懷孕婦女進行適當且控制良好的GIOTRIF研究。應告知具有生育能力的婦女，避免在接受GIOTRIF治療期間懷孕。在治療期間以及使用最後一劑藥物後至少兩週內，應採取適當的避孕措施。若病患在懷孕期間使用GIOTRIF，或在接受此藥物期間懷孕，應告知病患此藥物對胎兒可能具有的傷害[請參閱「在特定族群使用」(8.1)]。

### 5.11 EGFR檢測

在篩選適合接受GIOTRIF治療的病患時，必須證實其為EGFR突變陽性的NSCLC[請參閱「臨床試驗」(14.1, 14.2)]。

### 6 不良反應

以下不良反應將在本藥品說明書的其他章節詳細討論：

- 腹瀉[請參閱「警語及注意事項」(5.1)]
- 皮膚相關不良事件[請參閱「警語及注意事項」(5.2)]
- 間質性肺炎[請參閱「警語及注意事項」(5.4)]
- 重度肝功能受損[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]
- 角膜炎[請參閱「警語及注意事項」(5.7)]

### 6.1 臨床試驗的經驗

因為臨床試驗在許多不同的情況下執行，一個藥物在臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能直接與另一個藥物在臨床試驗的不良反應發生率相比較，且可能無法反映臨床上的發生率。

GIOTRIF的安全性評估係根據超過3800位病患的資料，包括超過1638位接受GIOTRIF 50 mg單一療法治療的NSCLC患者與超過497位接受GIOTRIF 40 mg單一療法治療的NSCLC患者。

#### 有對照組的臨床試驗

在LUX-Lung 3試驗中，總共有229位先前未曾接受EGFR-TKI治療的病患接受GIOTRIF治療(初始劑量為40 mg，一天一次)。總共有111位病患接受pemetrexed/cisplatin。接受一天一次GIOTRIF 40 mg治療者的藥物不良反應(adverse drug reactions)整體發生率與

cisplatin相近(99% vs 99%)。雖然有些差異，但LUX-Lung 6試驗中發生率 $\geq 10\%$ 的藥物不良反應與LUX-Lung 3試驗中所發生的相近。與LUX-Lung 3試驗相比，在LUX-Lung 6試驗中接受GIOTRIF治療的病患其發生腹瀉及食慾降低的整體發生率較低(11% vs 21%，16% vs 29%)。雖然腹瀉的發生率在2個試驗中相近(90% vs. 96%)，第三級腹瀉的發生率在LUX-Lung 6試驗中亦較低(6% vs 15%)。整體及第三級丙酮酸轉胺酶增加的發生率在LUX-Lung 6試驗中較高(23% vs 11%，2% vs 0%)。因藥物不良反應而調降劑量的發生率在LUX-Lung 6試驗中較低(32% vs 57%)。在2個試驗中，GIOTRIF 40 mg組因藥物不良反應而中斷治療者相近(6% vs 8%)；gemcitabine/cisplatin組中斷治療的發生率為40%。在LUX-Lung 6試驗接受GIOTRIF治療的病患中，分別有0.0%與2%病患因腹瀉與皮疹/瘙癢之藥物不良反應而中斷治療。

在以安替劑對照的LUX-Lung 1試驗中，總共有390位先前曾接受EGFR-TKI的病患接受隨機分派至GIOTRIF組，接受初始劑量一天一次50 mg治療。總共有195位病患接受安替劑。接受一天一次GIOTRIF 50 mg治療者的整體藥物不良反應發生率高於安替劑組(95% vs 38%)。LUX-Lung 1試驗中發生率 $\geq 10\%$ 的藥物不良反應詳見表3。GIOTRIF組病患的腹瀉及皮疹/瘙癢發生率皆高於安替劑組。接受GIOTRIF治療的病患有38%因藥物不良反應而調降劑量。整體而言，調降劑量可降低常見不良事件的發生率與嚴重程度(例如，第一次劑量調降後，不論原因之腹瀉的發生率從87%降至49%)。

接受一天一次GIOTRIF 50 mg治療的病患因藥物不良反應而中斷治療者較安替劑組多(8% vs <1%)。在接受GIOTRIF治療的病患中，分別有3.6%與1.8%病患因腹瀉與皮疹/瘙癢而中斷治療。[2]

接受GIOTRIF 50 mg治療的病患曾出現肝功能檢測結果異常(包括ALT與AST升高)。這些現象大多為暫時性，不致導致治療中斷。在接受GIOTRIF或安替劑的病患中，分別有3.3%與1.3%出現第2級( $>2.5$ 至 $5.0$ 倍ULN)ALT升高。接受GIOTRIF治療的病患有1.3%出現第3級( $>5.0$ 至 $20.0$ 倍ULN)ALT升高，安替劑組病患則無[請參閱「警語及注意事項」(5.5)]。

#### 常見藥物不良反應摘要

在NSCLC臨床試驗中接受GIOTRIF單一療法之所有病患所發生之常見藥物不良反應(腹瀉與皮疹/瘙癢)詳見表4總結。[3]

在接受40 mg初始劑量的病患中，有1位病患(0.2%)出現第4級皮疹/瘙癢。在接受50 mg初始劑量的病患中，有1位病患(0.1%)出現第4級皮疹/瘙癢，3位(0.2%)出現第4級腹瀉。

#### 其他不良反應

在LUX-Lung 1及LUX-Lung 3試驗中接受GIOTRIF治療組其發生率 $<10\%$ 的不良反應包括：

- 呼吸、胸腔與縱膈異常：間質性肺炎
- 腎臟及泌尿異常：肾功能受損/腎衰竭
- 皮膚及皮下組織異常：肢端紅腫症(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
- 代謝與營養異常：脫水
- 全身性疾患與投藥部位狀況：發燒
- 檢測：AST增加
- 肌肉骨骼及結締組織異常：肌肉痠痛
- 腸胃異常：消化不良
- 眼睛異常：乾眼症、角膜炎
- 神經系統異常：味覺障礙

### 7 藥物交互作用

#### 7.1 與藥物運送系統的交互作用

體外實驗資料顯示，afatinib為P-糖蛋白(P-gp)的受質。臨床資料顯示，併用強力P-gp抑制劑或誘發劑可能改變afatinib的濃度[請參閱「臨床藥理學」(12.2)]。藥物交互作用試驗的結果顯示，afatinib可以安全地與P-gp抑制劑(例如ritonavir)併用，惟抑制劑須與GIOTRIF同時使用或在其後使用。若強力P-gp抑制劑(包括但不限於ritonavir、cyclosporine A、ketoconazole、itraconazole、erythromycin、verapamil、quinidine、tacrolimus、nelfinavir、saquinavir及amiodarone)在GIOTRIF之前使用，可能會增加afatinib的暴露量，應謹慎使用[請參閱「用法用量」(2.1)、「警語及注意事項」(5.9)與「臨床藥理學」(12.2)]。

強力P-gp誘發劑(包括但不限於rifampicin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital與St. John's Wort)可能會降低afatinib的暴露量[請參閱「警語及注意事項」(5.9)與「臨床藥理學」(12.2)]。

### 8 在特定族群使用

#### 8.1 懷孕

懷孕類別D [請參閱「警語及注意事項」(5.9)]。

根據其作用機轉，懷孕期間使用GIOTRIF，可能對胎兒造成傷害。Afatinib的臨床前研究顯示，在使用最高達母體致死劑量時，並無致畸性的跡象。不良變化僅在明顯具毒性的劑量下發生。經確認的變化皆為骨骼的改變，包括成骨不全/骨化不全(大鼠：16 mg/kg/day)，以及在母體毒性劑量下的流產、胎兒體重下降以及主要為內臟及皮膚的變化(兔子： $\geq 5$  mg/kg/day)。總全身暴露量(AUC)分別稍高於(大鼠的2.2倍)，或稍低於(兔子的0.2倍)在病患的暴露量。

#### 8.2 授乳母親

現有的動物實驗資料顯示，afatinib可經乳汁泌出。在用藥後1小