

GIOTRIF® 妥復克膜衣錠

Afatinib

30, 40mg /tab

專業人員版 | 方麗華藥師撰

常見適應症

(藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

- 對無抗藥性 EGFR 突變的晚期非小細胞肺癌，口服 40mg 每天一次。(2015 年)
- 對先前已治療過的轉移性鱗狀非小細胞肺癌，口服 40mg 每天一次。
- 亞洲人種的非小細胞肺癌具有上皮生長因子受體突變的機會約有40%，常見的突變位於exon19或exon21 (L858R)。
- 最常見的副作用是腹瀉與紅疹，亦依副作用來調整劑量

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法 劑量
stage IIIB/IV lung adenocarcinoma were screened for EGFR mutations. (exon 19 deletion, L858R, or other) and race (Asian or non-Asian) (The LUX-Lung 3 study)	40 mg afatinib qd vs six cycles of cisplatin plus pemetrexed chemotherapy at standard doses every 21 days. Pt: 345 (230 vs 115) JCO 2013 Sep 20;31(27):3327-34.	mPFS : 11.1 months for afatinib and 6.9 months for chemotherapy (P = .001). mPFS with exon 19 deletions and L858R EGFR mutations (n = 308) was 13.6 months for afatinib and 6.9 months for chemotherapy (P = .001). ADE : diarrhea, rash/acne, and stomatitis for afatinib and nausea, fatigue, and decreased appetite for chemotherapy. PROs favored afatinib : better control of cough, dyspnea, and pain.	40 mg

* mPFS: median progression free survival; ORR: overall response rate;
ADE : adverse drug event

作用機轉

標靶藥物。Afatinib 是一種高度選擇性的酪氨酸激酶抑制劑。Afatinib 在表達野生型 EGFR 和選定的 EGFR 外顯子 19 缺失突變、外顯子 21 L858R 突變或其他不太常見的非抗藥性突變的細胞，可抑制自身磷酸化和/或增殖。會與表皮生長因子受體結合，進而抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（<30%的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：白血球降低(12%,3/4 級:%)、淋巴球降低(38%, 3/4 級:9%)

注意事項及常見副作用

- 皮膚系統：痤瘡(90%；3 級 16%)、甲溝炎（11-58%；3 級 11%）、皮膚乾燥(31%)、皮膚搔癢(21%)、唇炎（12%）、手足症候群（2-7%）。皮膚方面的副作用，醫師會視情況給予治療，大多可達到良好的控制。
- 代謝及內分泌系統：體重減輕(17%)、低血鉀（11%）。
- 胃腸系統：腹瀉(75-96%；3 級 15%)為常見的副作用，多發生於給藥的前 6 個星期、口腔炎（30-71%；3 級 9%）、喪失食慾(25-29%)、嘔吐（13-23%）
- 泌尿生殖系統：膀胱炎（13%）
- 肝臟方面副作用：肝功能指數升高。GPT(10-54%)、ALP (34-51%)、GOT/AST(7-46%)、膽紅素停藥後可恢復，可能需降低劑量。
- 腎臟系統：腎功能指數升高（6%）
- 眼睛系統：結膜炎(11%)、角膜炎(<1%)。

- 精神系統：疲倦(<2%)。
- 呼吸系統：鼻出血(17%)、流鼻涕(11%)、肺炎 (> 1%、亞洲人：2%)、間質性肺炎(1%)
- 其它：發燒 (12%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整
 - eGFR>30ml 肌酸酐清除率(CrCl) 15 to <89 mL/minute：不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) <15 mL/minute、末期腎臟病：仿單無建議劑量，請小心使用(use with caution)
- 肝功能不全
 - 輕度(Child-Pugh class A)：不需要調整劑量
 - 中度(Child-Pugh class B)：起始劑量降低至 40 mg 每日一次
 - 重度(Child-Pugh class C)：不建議使用 (未被研究過)
- 依據副作用調整：

開始劑量	40mg/天
第一階調降劑量	開始 30 mg/天
第二階調降劑量	開始 20 mg/天
第三階調降劑量	停用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 胃腸道毒性：在臨床試驗中，接受 afatinib 治療的病人經常發生腹瀉（包括 3 級和 4 級毒性事件）和口腔炎。

副作用: 腹瀉與口腔炎	處理
<ul style="list-style-type: none"> ■ 通常在治療的前 6 週內，多數病人可能會發生腹瀉。若發生腹瀉，可能導致脫水、及腎功能損害，需要密切觀察。 ■ 病人可能需要止瀉藥（如 loperamide）；於腹瀉開始時開始服用，並持續治療到 12 小時內沒有排便。必要時可能需中斷治療、或減少劑量。 ■ 目前已有胃腸道穿孔的相關報告（部分出現致命情形）；以下病人接受 afatinib 治療時，可能增加風險：年長者、有胃腸道潰瘍病史、潛在憩室炎或轉移，或同時使用皮質類固醇、非類固醇消炎止痛藥或抗血管生成藥物的病人。 	<p>腹瀉：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 治療已持續≥2 天，仍然腹瀉的 2 級毒性事件：中斷治療直至完全停止腹瀉、返回基礎值，或改善至 ≤ 1 級；然後以比先前每天劑量減少 10 mg 重新開始治療。 ■ 3 級或更高毒性事件：中斷治療直到 ≤ 1 級，然後以比先前每天劑量減少 10 mg 重新開始治療。 ■ 胃腸道穿孔：永久停用 afatinib。

- LVEF 異常或有明顯心臟病史的病人被排除在過去的臨床試驗之外；有心臟危險因素和/或 LVEF 降低的病人慎用。

副作用: 心血管毒性	處理
<p>在一些接受 afatinib 的病人中觀察到左心室射出分率(LVEF) 降低低於基礎值。</p>	<p>對有症狀的左心室功能障礙(心臟衰竭) 永久停藥。</p>

- 很常見到皮膚毒性反應（如痤瘡樣皮疹、紅斑、皮疹）；在臨床試驗中也觀察到了 3 級反應（以大皰、水泡和角質病變為特徵）和手足症候群。

副作用: 皮膚毒性	處理
<ul style="list-style-type: none"> ■ 已經報導了符合 Stevens-Johnson 症候群 (SJS)(一種皮膚與黏膜嚴重過敏反應) 和中毒性表皮壞死溶解症 (TEN) 的皮膚反應病例；SJS 和 TEN 產生的機制，通常與使用 EGFR 抑制劑治療時，觀察到的大皰性皮膚毒性不同。 ■ 皮膚毒性發生時可能需要中斷治療和減少劑量；如果發生危及生命的大皰、水泡、角質病變或疑似 SJS 或 TEN，則停止使用。 ■ 應告誡病人避免日曬和/或充分防曬。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 因皮膚反應超過 7 天或無法耐受的 2 級毒性、或更高毒性級別的皮膚反應，應停止治療。 ■ 改善至基礎值 ≤ 1 級後，以比先前劑量每天少 10 毫克重新恢復治療。 ■ 對於危及生命的大皰、水皰、角質皮膚病變，以及疑似 TEN 或 SJS，請永久停用。

- 肝毒性：臨床試驗中觀察到肝功能測試異常（一些是致命的）。

副作用	處理
肝毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 定期監測肝功能檢查，以隨時確認是否需要中斷治療和減少劑量。 ■ 如果在治療期間發生嚴重的肝功能損害，則停止使用。

- 臨床試驗中很少出現角膜炎案例報告（包括罕見的 3 級事件）

副作用: 眼部毒性	處理
<p>眼部毒性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床試驗中很少出現角膜炎案例報告（包括罕見的 3 級事件）； ■ 需監測角膜炎的症狀（例如，急性或惡化的眼部發炎症狀、視力模糊、眼痛、流淚、光敏感、紅眼）。 ■ 如果確診潰瘍性角膜炎，中斷或停用 afatinib，對持續性潰瘍性角膜炎病人，則永久停用 afatinib。 ■ 有角膜炎病史、嚴重乾眼症、潰瘍性角膜炎或戴隱形眼鏡（角膜炎和潰瘍的危險因素）的病人慎用。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疑似發生角膜炎則需中斷治療； ■ 如果確診潰瘍性角膜炎: 考慮停藥。 ■ 持續性潰瘍性角膜炎: 永久停藥。

- 一小部分接受 afatinib 治療的病人發生間質性肺病(ILD)或類似 ILD 反應（有些是致命的）。

副作用: 肺毒性	處理
<p>肺毒性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 與非亞洲病人相比，亞洲病人的 ILD 發病率似乎更高。 ■ 密切監測 ILD 的症狀（例如，急性呼吸窘迫症候群、過敏性肺泡炎、肺浸潤、肺炎）。若疑似 ILD 需中斷治療；確診後停止治療。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疑似間質性肺病（ILD）需中斷治療； ■ 如果確診，則永久停藥。

- 藥物低耐受性

副作用:	處理
在每天 20 毫克的劑量下出現不耐受或嚴重反應時。	永久停藥。可以考慮換藥。

- 其他毒性：

副作用	處理
3 級以上(包括 3 級)不良反應停止治療。	改善至基礎值或 ≤ 1 級後，比先前每天少 10 毫克的劑量重新恢復治療。

- 甲溝炎：需要減少劑量和停止治療。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits BCRP/ABCG2, P-glycoprotein/ABCB1
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

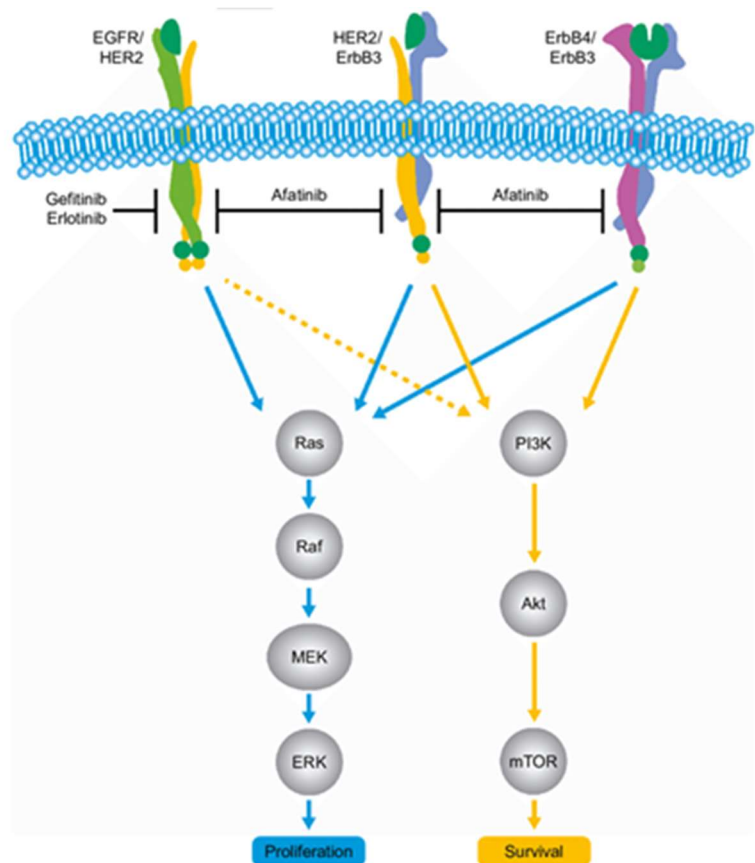
臨床監測項目

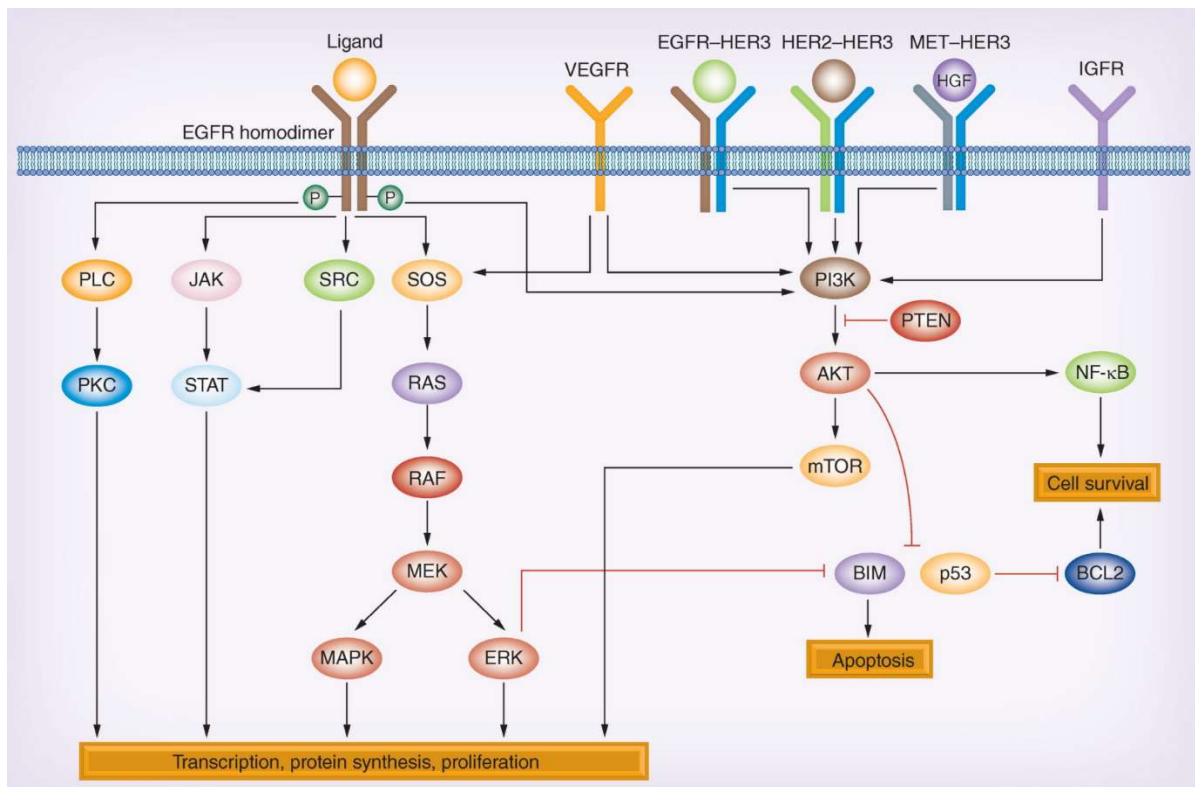
- EGFR 突變（用於一第線治療）；肝腎功能（定期）。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 對於有可能損害左心室功能的心臟危險因素或病症的病人，在治療前和治療期間考慮評估左心室射出率。治療前全面評估，包括病史和體格檢查，篩查高血壓、糖尿病、血脂異常、肥胖、吸煙等心血管疾病危險因素。
- 監測皮膚毒性、腹瀉、脫水跡象/症狀；監測間質性肺炎（如急性呼吸窘迫症後群、過敏性肺泡炎、肺浸潤、肺炎）和角膜炎（如急性或惡化的眼部發炎、視力模糊、眼痛、流淚、光敏感、紅眼）的症狀。
- 監控醫囑遵從性。

機轉

Afatinib 是一種高度選擇性的酪氨酸激酶抑制劑，可與 EGFR (ErbB1)、HER2 (ErbB2) 和 HER4 (ErbB4) 共價結合，以不可逆地抑制酪氨酸激酶自磷酸化並下調 ErbB 信號傳導。某些

EGFR 突變（包括非抗藥性突變）導致受體自身磷酸化增加，導致受體激活（不需有配體結合），引起非小細胞肺癌細胞增殖。非抗藥突變發生在構成 EGFR 激酶結構域的外顯子中，導致受體激活；最常見的突變是外顯子 21 L858R 取代和外顯子 19 缺失。Afatinib 在表達野生型 EGFR 和選定的 EGFR 外顯子 19 缺失突變、外顯子 21 L858R 突變或其他不太常見的非抗藥性突變的細胞，抑制自身磷酸化和/或增生。





May 2017 OncoTargets and Therapy Volume 10:2513-2526

藥師小叮嚀

1. 一天一次，固定時間服用請固定時間空腹服用(飯前一小時或飯後兩小時；若錯過服藥時間 12 小時以上，直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
2. 無法吞服之病人，可將錠劑放入約 100 c.c.飲用水(不可置於碳酸飲料或其它液體)，攪拌直到崩散成小顆粒後(約 15 分鐘)立即飲用。再以 100 c.c.水潤洗杯子後飲下。
3. 食物交互作用:高脂食物會降低藥物的吸收。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 痤瘡型皮疹的副作用自我照護請參照副作用症狀解釋與自我照護中《痤瘡型皮疹》的 章節。
6. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 loperamide 直到止瀉滿 12 小時。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
7. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 2 周後才可進行哺乳。
8. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 2 周) 應採有效避孕措施並避免哺乳。
9. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
10. 注意是否有眼睛不適、如視力模糊、痛、流淚不止、光敏感，請告知醫師。
11. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
12. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
13. 臨床監測項目: EGFR 突變狀態、肝功能指數、皮膚毒性、腹瀉狀況、電解質。治療前全面評估，包括病史和身體檢查，篩查高血壓、糖尿病、血脂異常、肥胖、吸煙等心血管疾病危險因素。