

• Gilotrif(afatinib)片使用说明书 2013 年第一版

批准日期：2013 年 7 月 12 日；公司：Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.

美国 FDA 药物评价和研究中心血液学和肿瘤学室主任 Richard Pazdur, M.D. 说：“今天的批准进一步示范更多了解所患疾病的分子通路可能导致靶向治疗的发展，” “ Gilotrif 是今年被批准对其肿瘤有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 取代突变未治疗的转移 NSCLC 患者第二个药物。” 美国 FDA 装置和放射卫生中心在体外诊断和放射卫生室主任 Alberto Gutierrez, Ph.D. 说：“协同诊断测试和药物的批准在肿瘤学是重要发展，因为它们帮助我们对需要它们患者的安全和有效治疗。”

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201292s000lbl.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 GILOTRIF 所需所有资料。请参阅 GILOTRIF 完整处方资料。

GILOTRIF™ (afatinib)片，为口服使用

美国初次批准：2013

适应证和用途

GILOTRIF 是一种激酶抑制剂适用为有转移非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者一线治疗其肿瘤有当用 FDA 批准的测试检出的表皮生长因子受体 (EGFR) 外显子 19 缺失或外显子 21(L858R)取代突变。(1)

使用限制：尚未在肿瘤有其他 EGFR 突变患者中确定 GILOTRIF 的安全性和疗效。(1)

剂量和给药方法

(1) 推荐剂量：40 mg 口服，每天 1 次 (2.2) •

(2) 指导患者在进餐前至少 1 小时或后 2 小时服用 GILOTRIF (2.2)

剂型和规格

片：40 mg，30 mg，和 20 mg (3)

禁忌证

无(4)

警告和注意事项

(1) 腹泻：腹泻可能导致脱水和肾衰。对严重和对抗腹泻药物无反应延长腹泻不给 GILOTRIF。(2.3, 5.1)

(2) 大疱和剥脱性皮肤疾病：0.15%患者中生严重大疱，起泡，和去角质病变。对威胁生命的皮肤反应终止药物。对严重和延长皮肤反应不给 GILOTRIF。(2.3, 5.2)

(3) 间质性肺病(ILD)：在 1.5%患者发生。对肺症状急性发作或恶化不给 GILOTRIF。如被诊断 ILD 终止 GILOTRIF。(2.3, 5.3)

(4) 肝毒性：在 0.18%患者中发生致命性肝损伤。用定期肝检验监视。对肝检验严重或恶化不给或终止 GILOTRIF。(2.3, 5.4)

(5) 角膜炎：在 0.8%患者中发生。不给 GILOTRIF 对角膜炎评价。对确证溃疡性角膜炎不给或终止 GILOTRIF。(2.3, 5.5)

(6) 胚胎胎儿毒性：可致胎儿危害。劝告女性对胎儿潜在危害和使用高效避孕。(5.6)

不良反应

最常见不良反应($\geq 20\%$)是腹泻，皮疹/痤疮样皮炎，口腔炎，甲沟炎，干皮肤，食欲减低，瘙痒。(6.1)

为报告怀疑不良反应，联系 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 电话(800)542-6257 或(800) 459-9906 TTY 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

P-gp 抑制剂的共同给药可能增加 afatinib 暴露。如不能耐受每天减低 GILOTRIF 10 mg。慢性 Pgp 诱导剂口服的共同给药可能减低 afatinib 暴露。当耐受时每天增加 GILOTRIF 10 mg。(2.3, 7)

在特殊人群中使用

哺乳母亲：终止药物或哺乳。(8.3)

完整处方资料

1 适应证和用途

GILOTRIF is 适用为有转移非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗，当用 FDA 批准的测试检出患者肿瘤有表皮生长因子受体(EGFR)外显子 19 缺失或外显子 21(L858R)取代突变[见临床研究 (14)]。

使用限制：尚未确定其肿瘤有其他 EGFR 突变患者 GILOTRIF 的安全性和疗效[见临床研究 (14)]。

2 剂量和给药方法

2.1 患者选择

选择患者为用 GILOTRIF 转移 NSCLC 一线治疗。根据在肿瘤标本中存在 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 (L858R)取代突变 [见适应证和用途(1)和临床研究(14.1)]。对 FDA-批准的检验检测 NSCLC 中 EGFR 突变信息在下列网址：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.2 推荐剂量

GILOTRIF 的推荐剂量是 40 mg 口服每天 1 次直至疾病进展或患者无较长耐受。在餐前至少 1 小时或餐后 2 小时服用 GILOTRIF。

在下次给药 12 小时内不要服用丢失剂量。

2.3 剂量修饰

对任何药物相关不良反应不给 GILOTRIF：

- NCI CTCAE* 3 级或更高
- 当服用抗-腹泻药物 2 级或更高腹泻持续连续 2 或更多天 [见警告和注意事项(5.1)]
- 延长 2 级皮肤反应(持续长于 7 天)或不能耐受 [见警告和注意事项(5.2)]
- 2 级或更高肾功能不全

*美国国家癌症研究所对不良事件常用名词标准，v 3.0

当不良反应完全解决，返回基线，或改善至 1 级恢复治疗。再开始 GILOTRIF 在减低剂量，即，小于发生不良反应剂量每天 10 mg。

对以下永远 终止 GILOTRIF：

- 威胁生命大疱，起泡，或剥脱性皮肤病变[见警告和注意事项(5.2)]
- 确证间质性肺病(ILD)[见警告和注意事项(5.3)]
- 严重药物诱导肝受损[见警告和注意事项(5.4)]
- 持久性溃疡性角膜炎[见警告和注意事项(5.5)]
- 症状性左室功能障碍。
- 在剂量每天 20 mg 发生严重或不能耐受的不良反应

P-gp 抑制剂

对需要用 P-糖蛋白(P-gp)抑制剂治疗患者，如不能耐受减低每天 GILOTRIF 剂量 10 mg。终止 P-gp 抑制剂当耐受时恢复以前剂量[见药物相互作用(7)和临床药理学(12.3)]。

P-gp 诱导剂

对需要用一种 P-gp 诱导剂慢性治疗患者，如能耐受增加每天 GILOTRIF 剂量 10 mg。终止 P-gp 诱导剂后 2 至 3 天恢复以前剂量[见药物相互作用(7)和临床药理学(12.3)]。

3 剂型和规格

可以得到如下 GILOTRIF：40 mg 片：浅蓝色，薄膜包衣，圆，双凸形，斜缘片在一侧凹陷有“T40”和在另一侧 Boehringer Ingelheim 公司符号。

30 mg 片：暗蓝色，薄膜包衣，圆，双凸形，斜缘片在一侧凹陷有“T30”和在另一侧 Boehringer Ingelheim 公司符号。

20 mg 片：白色至淡黄色，薄膜包衣，圆，双凸形，斜缘片在一侧凹陷有“T20”和在另一侧 Boehringer Ingelheim 公司符号。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 腹泻

腹泻曾导致脱水有或无肾受损；这些有些病例是致命性。在研究 1 中，在 96% 的用 GILOTRIF 治疗患者 (n=229) 发生腹泻，其中严重程度 3 级为 15% 和发生在头 6 周内 [见不良反应 (6.1)]。6.1% 用 GILOTRIF 治疗患者腹泻的后果是肾受损，其中 3 例 (1.3%) 为 3 级。

对发生延长 2 级腹泻持续长于 48 小时或更长或等同 3 级腹泻患者，不给 GILOTRIF 直至腹泻解决至 1 级或更低，和用适当剂量减低恢复 GILOTRIF [见剂量和给药方法 (2.3)]。在腹泻发作时提供患者用一种抗腹泻药 (如，洛哌丁胺 [loperamide]) 为自身给药和指导患者继续抗腹泻治疗直至稀便停止 12 小时。

5.2 大疱和剥脱性皮肤疾病

跨越临床试验 3865 例接受 GILOTRIF 患者，3 级皮肤反应特征为大疱，起泡，和去角质病变发生 6 例 (0.15%) [见不良反应 (6.1)]。在研究 1 中，皮肤反应的总发生率皮疹，红斑，和痤疮皮疹组成为 90%，而 3 级皮肤反应的发生率为 16%。此外，1-3 级掌跖红肿疼痛综合征的发生率为 7%。在发生威胁生命大疱，起泡，或去角质病变患者中终止 GILOTRIF [见剂量和给药方法 (2.3)]。对发生延长的 2 级皮肤不良反应持续 7 天以上，不能耐受的 2 级，或 3 级皮肤反应患者，不给 GILOTRIF 直至不良反应解决至 1 级或更低和以适当剂量减低恢复 GILOTRIF [见剂量和给药方法 (2.3)]。

5.3 间质性肺病 (ILD)

跨越临床试验 3865 例接受 GILOTRIF 患者 1.5% 发生 ILD 或 ILD-样不良反应 (如，肺浸润，肺炎，急性呼吸窘迫综合征，或肺泡过敏)；其中 0.4% 是致命性。在亚裔种族患者 (2.1%) 当与非-亚裔 (1.2%) 比较 ILD 的发生率似乎较高。在研究 1 中，在 1% GILOTRIF-治疗患者中 ≥ 3 级 ILD 的发生率为 1.3% 和导致死亡。

有怀疑的 ILD 患者评价期间不给 GILOTRIF，而有确证 ILD 患者中终止 GILOTRIF [见剂量和给药方法 (2.3)]。

5.4 肝毒性

跨越临床试验在 3865 例接受 GILOTRIF 患者，10.1%有肝检验异常，其中 7 例(0.18%)为致命性。在研究 1 中，用 GILOTRIF 治疗患者任何级别肝检验异常发生 17.5%。

患者用 GILOTRIF 治疗期间得到定期肝检验。发生肝功能恶化患者不给 GILOTRIF[见剂量和给药方法(2.3)]。在用 GILOTRIF 发生严重肝损伤患者应终止治疗。

5.5 角膜炎

跨越临床试验用 GILOTRIF 治疗 3865 例患者中 0.8%患者发生角膜炎，特征为急性眼炎症或恶化，流泪，光敏感，视力模糊，眼痛，和/或红眼。在研究 1 中报道 5 (2.2%)角膜炎患者，3 级 1 (0.4%)。怀疑角膜炎患者评价期间不给 GILOTRIF，而如确证溃疡性角膜炎，用中断或终止 GILOTRIF 治疗[见剂量和给药方法(2.3)]。如诊断角膜炎应仔细考虑继续治疗获益和风险。有角膜炎，溃疡性角膜炎，或严重干眼史患者中应谨慎使用 GILOTRIF[见不良反应(6.1)]。对角膜炎和溃疡使用隐形眼镜也是风险。

5.6 胚胎胎儿毒性

根据其作用机制，当给予妊娠妇女 GILOTRIF 可致胎儿危害。Afatinib 是胚胎胎儿毒性和，在动物中有母体毒性，在兔中在剂量 5 mg/kg (约为人推荐剂量每天 40 mg 人暴露 0.2 倍)或更大导致晚妊娠阶段流产。如妊娠时使用此药，或当服用此药时患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害[见在特殊人群中使用(8.1)]。

忠告有生殖潜力女性治疗期间和末次给予 GILOTRIF 后至少 2 周使用高效避孕。忠告患者如她们当服用 GILOTRIF 成为妊娠或如怀疑妊娠联系她们的卫生保健提供者[见在特殊人群中使用(8.1 和 8.6)]。

6 不良反应

在说明书其他节更详细讨论以下不良反应：

- 腹泻[见警告和注意事项(5.1)] •
- 大疱和剥脱性皮肤疾病[见警告和注意事项(5.2)] •
- 间质性肺病[见警告和注意事项(5.3)] •
- 肝毒性[见警告和注意事项(5.4)] •
- 角膜炎[见警告和注意事项(5.5)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

GILOTRIF 的安全性评价是根据来自 3800 例以上患者数据，包括 2135 例 NSCLC 患者接受 GILOTRIF 单药治疗在推荐剂量或以上。

对照研究

下面表 1 和 2 数据反映有 EGFR 突变-阳性，转移，非鳞状，NSCLC 纳入一项随机化，多中心，开放试验 (研究 1) 229 例天然 EGFR-TKI GILOTRIF-治疗患者的暴露。患者每天接受 GILOTRIF 40 mg 直至记录疾病进展或不能耐受治疗。总共 111 例患者用培美曲塞/顺铂治疗。患者用培美曲塞 500 mg/m²30 分钟后接着顺铂 75 mg/m²每三周 1 次治疗共最大六个治疗疗程。

对用 GILOTRIF 治疗患者中位暴露为 11.0 个月和对用培美曲塞/顺铂治疗患者 3.4 个月。总体试验人群中位年龄 61 岁；GILOTRIF 组 61%患者和培美曲塞/顺铂组 60%患者年龄小于 65 岁。用 GILOTRIF 患者 64%和培美曲塞/顺铂患者 67%为女性。三分之二以上患者来自亚裔 (GILOTRIF 70%；培美曲塞/顺铂 72%)。

用 GILOTRIF 治疗患者报道严重不良反应 29%。用 GILOTRIF 治疗患者报道最频严重不良反应是腹泻 (6.6%)；呕吐 (4.8%)，和呼吸困难，疲乏，和低钾血症 (各 1.7%)。在研究 1 中 GILOTRIF-治疗患者致命性不良反应包括肺毒性/ILD-样不良反应 (1.3%)，脓血症 (0.43%)，和肺炎 (0.43%)。

GILOTRIF-治疗患者 57%由于不良反应需要减低剂量。用 GILOTRIF 治疗患者最频不良反应导致剂量减低是腹泻 (20%)，皮疹/痤疮 (19%)，甲沟炎 (14%)，和口腔炎 (10%)。

为不良反应 GILOTRIF-治疗患者 14.0%终止治疗。GILOTRIF-治疗患者导致终止最频不良反应是腹泻 (1.3%)，ILD (0.9%)，和甲沟炎 (0.9%)。

GILOTRIF 的临床试验排除有左室射血分数 (LVEF) 异常患者，即，低于机构正常的低限。在研究 1 中，所有患者在筛选时和其后每 9 周在 GILOTRIF-治疗组和培美曲塞/顺铂组当需要时评价 LVEF。与化疗-治疗患者比较 (0.9%；n=1)，更多 GILOTRIF-治疗患者 (2.2%；n=5) 经受心功能不全 (被定义为舒张功能障碍，左室功能障碍，或心室扩展；所有 < 3 级)。

表1：在研究1中 GILOTRIF-治疗患者报道≥10%不良反应

不良反应	GILOTRIF n=229		培美曲塞/顺铂 n=111	
	所有级别 (%)	3级 [*] (%)	所有级别 (%)	3级 [*] (%)
胃肠道疾病				
腹泻	96	15	23	2
口腔炎 ¹	71	9	15	1
唇炎	12	0	1	0
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹/痤疮样皮炎 ²	90	16	11	0
瘙痒	21	0	1	0
干皮肤	31	0	2	0
感染和虫染				
甲沟炎 ³	58	11	0	0
膀胱炎	13	1	5	0
代谢和营养疾病				
食欲减低	29	4	55	4
呼吸, 胸和纵隔疾病				
鼻出血	17	0	2	1
流鼻涕	11	0	6	0
调查研究				
体重减轻	17	1	14	1
一般疾病和给药部位情况				
发热	12	0	6	0
眼疾病				
结膜炎	11	0	3	0

*在此表中没有严重程度为 4 级的不良反应。¹ 包括口腔炎, 阿弗他口腔炎, 粘膜炎症, 口腔溃疡, 口粘膜糜烂, 粘膜糜烂, 粘膜溃疡。² 包括皮疹通用名词组, 痤疮, 脓疱性痤疮, 痤疮样皮炎。³ 包括甲沟炎, 指甲感染, 指甲床感染。

表2：在研究1GILOTRIF-治疗患者报道≥5%来自研究系统器官实验室异常的不良反应

不良反应	GILOTRIF n=229		培美曲塞/顺铂 n=111	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)	所有级别 (%)	3-4级 (%)
谷丙转氨酶升高	11	2	4	0
低钾血症 ¹	11	4	5	4
谷草转氨酶升高	8	2	2	1

¹包括低钾血症, 血钾减低。SOC=系统器官类别

7 药物相互作用

P-糖蛋白(*P*-gp)抑制剂和诱导剂的影响

在给予 GILOTRIF 前 1 小时口服给予一种 *P*-gp 抑制剂(利托那韦[ritonavir] 在 200 mg 每天 2 次)增加对 afatinib 全身暴露 48%。当利托那韦是同时给予或 GILOTRIF 后 6 小时 afatinib 暴露没有变化。与 GILOTRIF 同时服用 *P*-gp 抑制剂(包括但不限于利托那韦, 环孢霉素 A[cyclosporine A], 酮康唑[ketoconazole], 伊曲康唑[itraconazole], 红霉素[erythromycin], 维拉帕米[verapamil], 奎尼丁[quinidine], 他克莫司[tacrolimus], 奈非那韦[nelfinavir], 沙奎那韦[saquinavir], 和胺碘酮[amiodarone])可能增加对 afatinib 暴露[见剂量和给药方法(2.3)和临床药理学(12.3)]。

与口服剂量 *P*-gp 诱导剂共同给药(利福平[rifampicin]600 mg 每天 1 次共 7 天)减低对 afatinib 暴露 34%。GILOTRIF 同时用 *P*-gp 诱导剂(包括但不限于利福平, 卡马西平[carbamazepine], 苯妥英[phenytoin], 苯巴比妥

[phenobarbital]，和圣约翰草[St. John's wort])可能减低对 afatinib 暴露[见剂量和给药方法(2.3)和临床药理学(12.3)]。

8 在特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D

风险总结

根据其作用机制，当给予妊娠妇女 GILOTRIF 可致胎儿危害。Afatinib 是胚胎毒性和，在动物中有母体毒性，在兔中在剂量 5 mg/kg(按 AUC 约推荐人剂量每天 40 mg 暴露的 0.2 倍)或更大在妊娠晚期导致流产。如此药在妊娠期间使用，或服用此药时患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害[见警告和注意事项(5.6)]。

动物数据

在器官形成期时给予妊娠兔 Afatinib 在剂量 5 mg/kg (按照 AUC 约推荐人剂量每天 40 mg 暴露的 0.2 倍)或更大引起植入后丢失增加和，凋亡显示母体毒性，在妊娠晚期流产。在相同研究中，在高剂量水平 10 mg/kg(按 AUC 暴露约人推荐剂量每天 40 mg 的 0.7 倍)有减低胎儿体重，和增加 矮小畜[runts]的发生率，以及内脏和皮肤变异。在大鼠中一项胚胎胎儿发育研究，有不完全或延迟骨化头颅改变组成和减低胎儿体重在剂量 16 mg/kg(约推荐人剂量每天 40 mg 暴露两倍)。

8.3 哺乳母亲

不知道 afatinib 是否存在在人乳汁中，给药后 1 至 6 小时发现 Afatinib 存在于哺乳大鼠乳汁中在浓度 80-150 倍较高与血浆浓度。因为许多药物存在于人乳汁和因为在哺乳婴儿来自 GILOTRIF 潜在严重不良反应，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未在儿童患者中确定 GILOTRIF 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在 GILOTRIF 的临床研究 3865 例患者中，32%患者是 65 岁和以上，而 7%是 75 岁和以上。在 65 岁和以上患者和较年轻患者间未观察到安全性的总体差别。在研究 1 中，345 例 39%患者是 65 岁或以上和 4%是 75 岁或以上。未观察到 65 岁和以上患者和较年轻患者间有效性总体差别。

8.6 生殖潜力女性和男性

避孕

女性

与患者商量妊娠计划和预防。忠告有生殖潜力女性患者用 GILOTRIF 治疗期间和 GILOTRIF 末次给药后至少 2 周使用高效避孕。忠告患者当服用 GILOTRIF 时如她们成为妊娠或怀疑妊娠联系其卫生保健提供者[见在特殊人群中使用(8.1)]。

8.7 肾受损

尚未在有严重肾功能受损(肌酐清除率[CLcr] <30 mL/min)患者中研究 GILOTRIF。在有轻度(CLcr 60-89 mL/min)肾受损患者不考虑需要调整 GILOTRIF 起始剂量。有中度(CLcr 30-59 mL/min)至严重(CLcr <30 mL/min)肾受损密切监视患者和如不能耐受调整 GILOTRIF 剂量[见临床药理学(12.3)]。

8.8 肝受损

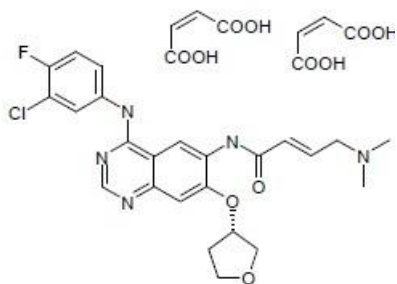
尚未在严重(Child Pugh C)肝受损患者研究 GILOTRIF。在有轻度(Child Pugh A)或中度(Child Pugh B)肝受损患者中不考虑需要调整 GILOTRIF 的起始剂量。严密监视患者有严重肝受损和如不能耐受调整 GILOTRIF 剂量[见临床药理学(12.3)]。

10 药物过量

报道药物过量在 2 例健康青少年中摄入 360 mg 的 GILOTRIF(作为混合药物摄入的部分)导致恶心, 呕吐, 乏力, 眩晕, 头痛, 腹痛, 和淀粉酶升高(正常上限[ULN]<1.5 倍)。两例受试者都恢复。

11 一般描述

GILOTRIF 片含 afatinib, 一种酪氨酸激酶抑制剂是一个 4-anilinoquinazoline。Afatinib 以二马来酸酯盐存在, 化学名 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)。其结构式为;



Afatinib 二马来酸酯盐是一种白色至棕黄色份, 水溶性和吸湿性, 经验式 C₃₂H₃₃ClFN₅O₁₁, 和分子量 718.1 g/mol。

为口服给药 GILOTRIF 片可得到 40 mg, 30 mg, 或 20 mg afatinib(分别等同于 59.12 mg, 44.34 mg, 或 29.56 mg afatinib 二马来酸酯盐)。GILOTRIF 的无活性成分如下: 片芯: 一水乳糖, 微晶纤维素, 交联聚乙烯吡咯烷酮, 胶态二氧化硅, 硬脂酸镁。壳: 羟丙甲纤维素, 聚乙二醇, 二氧化钛, 滑石粉, 聚山梨醇 80, FD&C 蓝 No. 2 (仅 40 mg 和 30 mg 片)。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Afatinib 与 EGFR(ErbB1), HER2 (ErbB2), 和 HER4 ErbB4)的激酶结构域共价结合和不可逆地抑制酪氨酸激酶自身磷酸化, 导致 ErbB 信号的下调。

Afatinib 显示自身磷酸化的抑制作用和在体外表达野生型 EGFR 细胞株的增殖或表达选择性 EGFR 外显子 19 缺失突变或外显子 21 L858R 突变, 包括在患者中在可达到的 afatinib 浓度时, 至少暂时, 某些有一种次发 T790M 突变。此外, 在体外 afatinib 抑制过表达 HER2 细胞株的增殖。

在植入肿瘤或过表达野生型 EGFR 或 HER2 或在一种 EGFR L858R/T790M 双突变体模型裸鼠中用 afatinib 治疗导致肿瘤生长的抑制。

12.2 药效动力学

心脏电生理学

在有复发或难治性实体肿瘤患者一项开放, 单组研究中评价多剂量 GILOTRIF(50 mg 每天 1 次)对 QTc 间期的影响。在研究中未检出平均 QTc 间期(即, >20 ms)大变化。

12.3 药代动力学

吸收和分布

GILOTRIF 片口服给药后, Afatinib 血浆浓度达峰(T_{max})是 2 至 5 小时。在 20 至 50 mg 范围内最大浓度(C_{max})和从零时至无限时时间浓度曲线下面积(AUC_{0-∞})值增加略微大于正比例。20 mg GILOTRIF 片当与一个口服溶液比较为几何均数相对生物利用度为 92%。在体外 afatinib 与人血浆蛋白的结合是约 95%。

一个高脂肪餐相对于空腹条件降低 C_{max} 50%和 AUC_{0-∞} 39%[见剂量和给药方法(2.2)]。

代谢和消除

与蛋白共价加合物是 afatinib 的主要循环代谢物和 afatinib 的酶学代谢小。

在人中, 单次口服剂量[¹⁴C]-标记的 afatinib 溶液后 afatinib 的排泄主要通过粪(85%)在尿中回收 4%。母体化合物占回收剂量的 88%。

在癌症患者中重复给药后 Afatinib 的消除半衰期为 37 小时。重复给予 GILOTRIF 的 8 天内达到稳态血浆浓度导致对 AUC 蓄积 2.8-倍和对 Cmax 蓄积 2.1-倍。

特殊人群

肾受损：在有轻度患者 (CLcr 60-89 mL/min) 和轻度 (CLcr 30-59 mL/min) 肾受损与有正常肾功能 (CLcr \geq 90 mL/min) 患者比较中位谷 afatinib 血浆浓度较高 27% 和 85%。尚未在有严重受损肾功能 (CLcr $<$ 30 mL/min) 患者中研究 GILOTRIF [见在特殊人群中使用 (8.7)]。

肝受损：Afatinib 主要通过胆汁/粪排泄被消除。单剂量 GILOTRIF 后，轻度 (Child Pugh A) 或轻度 (Child Pugh B) 肝受损对 afatinib 暴露没有影响。尚未研究受试者有严重 (Child Pugh C) 肝功能不全 [见在特殊人群中使用 (8.8)]。

体重，性别，年龄，和种族：根据群体药代动力学分析，体重，性别，年龄，和种族对 afatinib 的暴露没有临床上重要影响。

药物相互作用

***P-gp* 抑制剂和诱导剂对 Afatinib 的影响：**在健康受试者单独服用 40 mg GILOTRIF 与在 GILOTRIF 给予后 6 小时时利托那韦 (200 mg 每天 2 次共 3 天) 共同给药后比较评价利托那韦给药时间相对于单次口服剂量 GILOTRIF 的影响。当与利托那韦共同给药时，Afatinib 的 AUC_{0-∞} 和 Cmax 相对生物利用度为 119% 和 104% 而当服用 GILOTRIF 后 6 小时给予利托那韦为 111% 和 105%。在另外一项研究，当 20 mg 单剂量 GILOTRIF 前 1 小时给予利托那韦 (200 mg 每天 2 次共 3 天)，对 AUC_{0-∞} 对 afatinib 暴露 增加 48% 和对 Cmax 为 39% [见药物相互作用 (7)]。

用一种强 *P-gp* 诱导剂，利福平 (600 mg 每天 1 次共 7 天) 预-治疗减低对 afatinib 血浆暴露 34% (AUC_{0-∞}) 和 22% (Cmax) [见药物相互作用 (7)]。

P-糖蛋白 (P-gp)：根据在体外数据，afatinib 是 *P-gp* 的某种底物和某种抑制剂。

乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)：根据在体外数据，afatinib 是转运蛋白 BCRP 的底物和一种抑制剂。

CYP450 酶诱导剂和抑制剂对 Afatinib 的影响：在体外数据表明药物-药物相互作用用 GILOTRIF 由于 CYP450 酶被同时用药抑制或抑制作用是不可能。通过 CYP450-依赖反应形成的代谢物是在夹心饼干培养人肝细胞总代谢更新的约 9%。在人中，对 afatinib 的代谢酶-催化代谢反应作用可忽略不计。afatinib 剂量的约 2% 被 FM03 代谢；未检测到 CYP3A4-依赖 N-去甲基作用。

***Afatinib* 对 CYP450 酶的影响：**在原代人肝细胞培养中 Afatinib

不是 CYP450 酶 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 和 3A4) 抑制剂或诱导剂。因此，afatinib 不可能影响 CYP450 酶底物的其他药物的代谢。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育能力受损

尚未用 *afatinib* 进行致癌性研究。

在单一检测株细菌 (Ames) 致突变试验观察到对 afatinib 的边缘反应。在体外染色体畸变检验在非-细胞毒浓度以及在体内骨髓微核试验，体内 Comet 试验，和在 Muta™ 小鼠体内 4-周口服突变研究均确定无致突变或遗传毒性潜能。

在一项专门生育能力研究，雄性和雌性大鼠每天口服给予接受 afatinib 剂量 4, 6, 或 8 mg/kg。在雄性在剂量 mg/kg (AUC 约等于暴露患者在推荐人剂量每天 40 mg) 或更大，低或无精子计数的发生率增加，虽然总体生育能力未受影响；精子计数减低被睾丸中凋亡增加发现和精囊和 e 一般毒理学研究前列腺萎缩。在雌性中在高剂量 8 mg/kg (约为推荐人剂量每天 40 mg 患者 AUC 暴露 0.63 倍)，黄体数轻度减低与由于早期再吸收植入后丢失轻度增加。在一项 4-周一般毒理学研究，雌性大鼠在所有剂量水平有卵巢重量减低；在 2 周恢复期结束时器官重量没有完全恢复。

14 临床研究

非小细胞肺癌 (NSCLC)

研究 1

在 345 患者有 EGFR 突变-阳性，转移 (阶段 IV 和阶段 IIIb 有胸膜和/或心包积液按美国癌症联合委员会 [AJCC, 第六版]) 分类 NSCLC 的一项随机化，多中心，开放试验 (研究 1) 的一线治疗确定 GILOTRIF 的疗效和安全性。患者被 (2:1) 随机化接受 GILOTRIF 40 mg 口服每天 1 次 (n=230) 或直至 6 个疗程的培美曲塞/顺铂 (n=115)。按照 EGFR 突变状态 (外显子 19 缺失相比外显子 21 L858R 相比其他) 和种族 (亚裔相比非亚裔) 随机化分层。主要疗效结局是由独立审评委员会 (IRC) 评估的无进展生存 (PFS)。其他疗效结局包括客观反应率 (ORR) 和总生存 (OS)。对筛选和纳入患者用一个临床试验分析 (CTA) 前瞻性测定 EGFR 突变状态。来自 264 例患者 (178 随机化至 GILOTRIF 和 86 例患者随机化至化疗) 肿瘤样品被用协同诊断 theascreen® EGFR RGQ PCR 药盒，它被 FDA-批准为选择患者对 GILOTRIF 治疗回顾性测试。随机化患者中，65% 是女性，中位年龄为 61 岁，基线 ECOG 体能状态状态为 0 (39%) 或 1 (61%)，26% 是高加索人和 72% 是亚裔。患者的大多数有肿瘤

样品有按 CTA 分类的一种 EGFR 突变 为或外显子 19 缺失(49%)或外显子 21 L858R 取代(40%)，而其余 11% 有其他突变。

通过 IRC 确定患者随机化至 GILOTRIF 与随机化至化疗患者比较 PFS 有统计显著改善。见表 3 和图 1。在进行中期分析时，在 84%计划事件时，对最终分析治疗组间总生存无统计意义差别。

表 3：研究 1 的疗效结果

	GILOTRIF (N=230)	培美曲塞/顺铂 (N=115)
无进展生存		
死亡或进展数, N (%)	152 (66.1%)	69 (60.0%)
中位无进展生存(月)	11.1	6.9
95% CI	(9.6, 13.6)	(5.4, 8.2)
HR (95% CI)	0.58 (0.43, 0.78)	
分层对数秩检验P-值*	<0.001	
总生存		
死亡数, N (%)	116 (50.4%)	59 (51.2%)
中位总生存 (月)	28.1	28.2
95% CI	(24.6, 33.0)	(20.7, 33.2)
HR (95% CI)	0.91 (0.66, 1.25)	
分层对数秩检验P-值*	0.55	
客观反应率(CR + PR)		
N (%)	116 (50.4%)	22 (19.1%)
反应时间		
中位数(月)	12.5	6.7

*按 EGFR 突变状态和种族分层。CR=完全缓解；PR=部分缓解

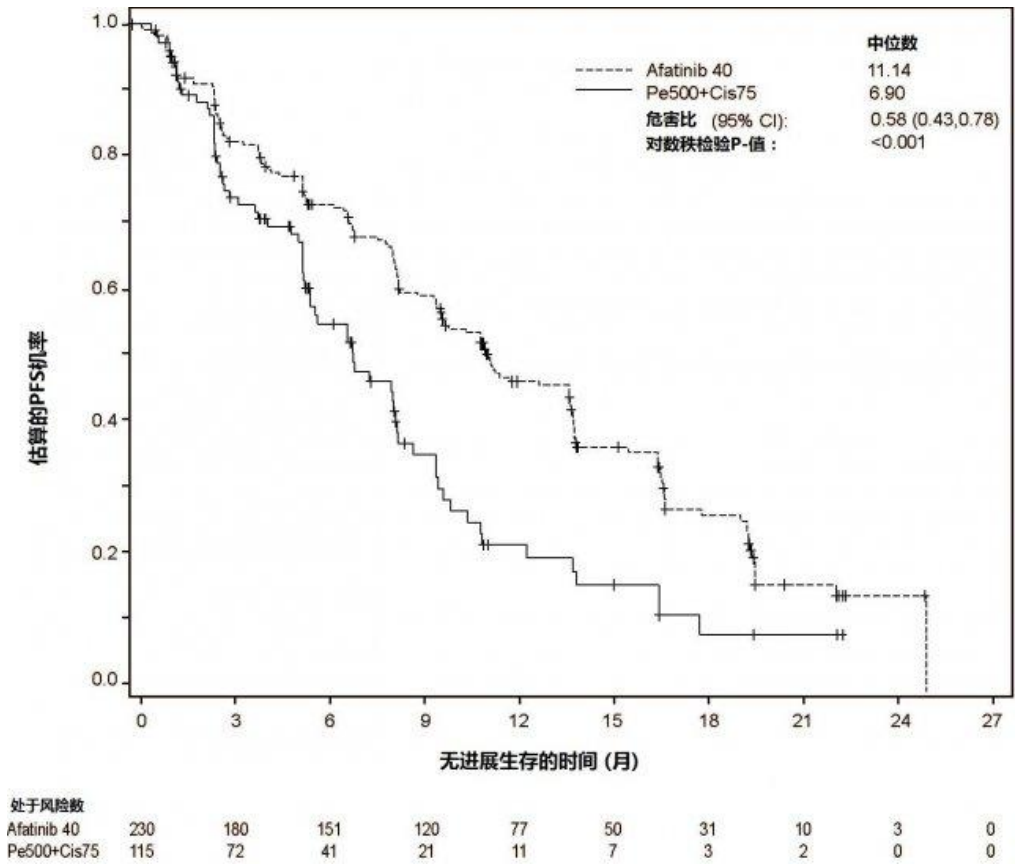


图 1 由独立审评按治疗组对 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线
根据 EGFR 突变状态的分层因子(Del19, L858R, 其他)和突变分类(常见
[Del19, L858R]相比不常见[其他])进行亚组分析。见图 2.

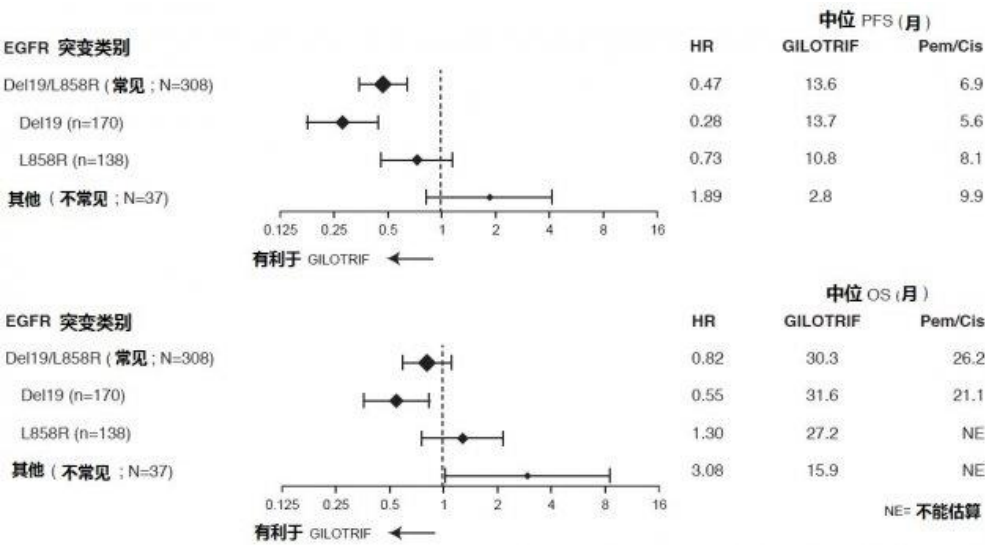


图 2 对常见(Del19, L858R)和非常见(其他)EGFR 突变类别 PFS 和 OS 的森林图[Forest Plot]

在“其他”(非常见)EGFR 突变亚组中有 26 例 GILOTRIF-治疗患者有 9 例独特突变型式。None of 这些 26 例患者没有一例达到完全缓解，而四例达到部分缓解(见下表 4)。在有以下突变 GILOTRIF-治疗患者未见反应：单独 T790M(n=2)，缺失 19 和 T790M(n=3)，G719X 和 T790M (n=1)，外显子 20 插入(n=6)，和单独 L861Q (n=3。在“其他”非常见 EGFR 突变亚组有 11 例化疗-治疗患者；这些其中，4 例(36%)达到部分缓解。

表4 根据研究者评估在“其他”(非常见)EGFR突变亚组GILOTRIF-治疗患者中客观肿瘤反应

EGFR突变	GILOTRIF-治疗患者数	部分缓解患者数	缓解时间
L858R和T790M	5	1	6.9个月
L858R和S768I	2	1	12.4+个月
S768I	1	1	16.5+个月
G719X	3	1	9.6个月

+ 截尾观察

16 如何供应/贮存和处置

GILOTRIF 片可得到如下：40 mg：浅蓝色，薄膜包衣，圆，双凸形，斜缘片在一侧凹陷有“ T40” 和在另一侧 Boehringer Ingelheim 公司符号。

30 片瓶使用单元 NDC：0597-0138-30

30 mg：暗蓝色，薄膜包衣，圆，双凸形，斜缘片在一侧凹陷有“ T30” 和在另一侧 Boehringer Ingelheim 公司符号。

30 片瓶使用单元 NDC：0597-0137-30

20 mg：白色至淡黄色，薄膜包衣，圆，双凸形，斜缘片在一侧凹陷有“ T20” 和在另一侧 Boehringer Ingelheim 公司符号。

30 片瓶使用单元 NDC：0597-0141-30

贮存

贮存在 25° C(77° F)；外出允许至 15° -30° C(59° -86° F)[见 USP 控制室温]。发放药物在原始容器内避免暴露至高湿度和光。

17 患者咨询资料

见 FDA-批准的患者使用说明书(患者资料)

● 腹泻

忠告患者接近所有 1 患者接受 GILOTRIF 发生腹泻。告知患者腹泻如不治疗可能导致脱水和肾受损。忠告患者如发生腹泻告知其医生和对严重或持续腹泻立即寻求医学关注[见警告和注意事项(5.1)和不良反应(6.1)]。

● 大疱和剥脱性皮肤疾病

忠告患者穿保护衣服减少阳光暴露和服 GILOTRIF 时用防晒霜[见警告和注意事项(5.2)]。

● 间质性肺病

忠告患者立即报告任何新或恶化肺症状，或任何以下症状的组合：呼吸困难或气短，咳嗽，发热[见警告和注意事项(5.3)]。

● 肝毒性

忠告患者他们将需要定期进行肝功能监视。忠告患者立即报告肝问题症状(如，皮肤或眼白变黄，尿暗色或棕色(茶色)，胃右侧疼痛，出血或比正常更易瘀伤，昏睡)[见警告和注意事项(5.4)]。

● 角膜炎

忠告患者立即报告任何眼问题(如，眼痛，肿胀，发红，视力模糊，或其他视力变化)[见警告和注意事项(5.5)]。

● 左室功能不全

忠告患者对任何以下立即联系卫生保健专业人员：新发作或恶化气短或不能耐受活动，咳嗽，疲乏，关节腿肿胀，心悸，或体重突然增量[见剂量和给药方法(2.3)和不良反应(6.1)]。

● 对服用 GILOTRIF 指导

忠告患者空胃服用 GILOTRIF 饭后至少 1 小时前或 2 小时后[见剂量和给药方法(2.2)]。忠告患者在下次给药 12 小时内不要服用丢失给药。

● 胚胎胎儿毒性

与患者商量妊娠计划和预防。忠告有生殖能力女性治疗期间，和末次给予 GILOTRIF 后至少 2 周使用高效避孕[见警告和注意事项(5.6)和在特殊人群中使用时(8.1)]。

● 哺乳母亲

忠告患者服用 GILOTRIF 时终止哺乳[见在特殊人群中使用时(8.3)]。