

致醫療照護專業人員溝通函

主旨：Xospata® (gilteritinib) 適加坦®膜衣錠的重要安全資訊

醫療照護專業人員您好：

Xospata® (gilteritinib) 適加坦®膜衣錠已於中華民國 109 年 08 月 07 日獲得台灣食品藥物管理署(TFDA)核准上市。Xospata 為蛋白激酶抑制劑(protein kinase inhibitors)的抗腫瘤藥物，適用於治療具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病(R/R AML)之成年病人(參見仿單之「用法用量」和「藥效學性質」)。

台灣安斯泰來製藥希望告知您關於 Xospata 的重要安全資訊，旨在降低 Xospata 已知之相關風險，確保臨床使用之效益及安全性。懇請撥冗閱讀，並務必向病人說明使用 Xospata 治療可能伴隨的風險。在適當情況下，也應向其照顧者說明。

基於藥品使用之效益與安全，請注意 Xospata 應由具有抗癌治療經驗的醫師開始治療和監督。在使用 Xospata 之前，復發或難治性 AML 病人應使用經過驗證的測試確認 FMS 樣酪氨酸激酶 3(FLT3)突變(內部串聯重複[Internal tandem duplication, ITD]或酪氨酸激酶結構域[Tyrosine kinase domain, TKD])。病人在異體造血幹細胞移植(HSCT)後，可重新開始 Xospata 的治療。

Xospata 的建議起始劑量是 120 mg (40 mg 三錠)，每天一次。開始 Xospata 治療之前、治療第 15 天以及治療期間每個月需評估一次血液化學，包括肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase)。Xospata 治療以連續治療 28 天為一週期，同時應持續到病人在臨床上不再因 Xospata 獲益或出現無法接受的毒性為止。治療反應可能會延遲出現；因此，應考慮以處方劑量持續治療長達 6 個月，以便有時間產生臨床反應。若治療 4 週後沒有出現反應，病人未達到複合完全緩解(CRc)，則當病人可以耐受且臨床上有必要時，可考慮將劑量增加到 200 mg (40 mg 五錠)，每天一次。

Xospata® (Xospata)的警語與注意事項

分化症候群的症狀(Differentiation syndrome)

臨床研究曾有分化症候群的案例。如果懷疑分化症候群，則應開始皮質類固醇治療同時監測血液流動力學，直至症狀消退。開始使用皮質類固醇後，如果嚴重的徵象和/或症狀持續超過 48 小時，則應中斷 Xospata 治療直至症狀和徵象不再嚴重。當徵象和症狀改善至 2^o 級或更小時，以相同劑量恢復 Xospata 治療。症狀消退後，皮質類固醇可逐漸減量，但應至少服用 3 天，以防分化症候群的症狀因過早停止皮質類固醇治療而復發。

a. 1 級為輕度，2 級為中度，3 級為重度，4 級危及生命。

可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

臨床研究中曾經有接受 Xospata 的病人發生可逆性後腦病變症候群的報告。如果懷疑 PRES，則應通過腦部影像確認，最好是磁振造影(MRI)。建議發生 PRES 的病人停用 Xospata。

QT 間期延長

臨床研究中曾經通報 Xospata 與心室再極化(QT 間期)延長有關的案例。在 Xospata 治療的頭三個月內可觀察到 QT 延長。因此在開始 Xospata 治療之前，第一週期的第 8 天和第 15 天，以及隨後三個月在每月的治療開始之前應進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。有相關心臟病史的病人應小心。低鉀血症或低鎂血症可能會增加 QT 間期延長的風險。因此，應在開始使用 Xospata 之前和治療期間矯正低鉀血症和低鎂血症。

當 QTcF 間期 >500 msec，應中斷 Xospata 治療。當 QTcF 間期恢復到基期的 30 msec 內或≤480 msec 時，以減低的劑量(80 mg 或 120 mg^b)恢復 Xospata 治療。

在 Xospata 治療期間的第一週期第 8 天，ECG 的 QTcF 間期若增加了 > 30 msec，應在第 9 天用心電圖確認。如果已經確認，則考慮將劑量減至 80 mg。

在 QT 延長事件後，重新使用 Xospata 治療的決定應該基於對於利益與風險的仔細權衡。如果因為任何原因中斷治療，重新給予病人 Xospata 相同或減低的劑量時，則應在重新用藥後的第 8 天和第 15 天，以及隨後連續三個月在每個月治療開始之前進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。在臨床試驗中，有 12 位病人的 QTcF > 500 msec。三位病人中斷並重新開始治療，而沒有再發生 QT 延長。

b. 每日劑量可從 120 mg 減至 80 mg 或從 200 mg 減至 120 mg。

胰臟炎

臨床研究中曾經有胰臟炎的報告。在治療期間應評估和監測出現胰臟炎徵象和症狀的病人並應中斷 Xospata 治療直到胰臟炎消退。當胰臟炎的徵象和症狀消退後，可以減低的劑量(80 mg 或 120 mg)恢復 Xospata 治療。

交互作用

與 CYP3A/P-gp 誘導劑(例如但不限於 phenytoin、rifampin 和聖約翰草)併用可能導致 Xospata 暴露量減少而有缺乏療效的風險。因此，Xospata 應避免與強效 CYP3A4/P-gp 誘導劑併用。

同時處方 Xospata 與強效 CYP3A、P-gp 抑制劑和/或乳癌抗藥性蛋白(BCRP) (例如但不限於 voriconazole、itraconazole、posaconazole、clarithromycin、erythromycin、captopril、carvedilol、ritonavir 和 azithromycin)的藥品時必須謹慎，因為它們可能增加 Xospata 的暴露量。應考慮其他不會強烈抑制 CYP3A、P-gp 和/或 BCRP 活性的藥物。

Xospata 可能降低以 5HT2B 受體或 sigma 非特異性受體為標靶的藥品的作用(selective serotonin reuptake inhibitors 例如 escitalopram、fluoxetine、sertraline)。除非認為對病人照護有其必要，Xospata 應避免與這些產品併用。

當 Xospata 與已知可能會延長 QT 的藥物同時使用時(例如 quinidine、procainamide、ondansetron 等)，應採取預防措施，因為 Xospata 和這些類型的藥物都可能延長 QTc 間期。

Xospata 在體外是一種 P-gp、BCRP 和 OCT1 的抑制劑。因為 Xospata 在治療劑量下可能會抑制這些轉運蛋白。在以 Xospata 與 P-gp (例如 digoxin、dabigatran etexilate)、BCRP (例如 mitoxantrone、rosuvastatin) 和 OCT1 (例如 metformin) 的受質同時給藥時，建議應謹慎。

生育、懷孕和授乳

有生育能力的婦女/男女避孕

建議有生育能力的女性在開始 Xospata 治療之前的 7 天內進行懷孕檢測。並且應在 Xospata 治療期間和治療後 6 個月內使用有效的避孕措施(導致懷孕率低於 1%的方法)。由於目前尚不清楚 Xospata 是否會降低荷爾蒙避孕藥的有效性，使用荷爾蒙避孕藥的婦女應增加一種阻隔性避孕法。此外，建議有生育能力的男性在治療期間和給予最後一個劑量 Xospata 後至少 4 個月使用有效的避孕措施。

懷孕

孕婦服用 Xospata 會對胎兒造成傷害。沒有或僅有有限孕婦使用 Xospata 的數據。懷孕期間以及有生育能力但未使用有效避孕的婦女不建議使用 Xospata。

授乳

目前尚不清楚 Xospata 或其代謝物是否分泌到人類乳汁中。現有的動物數據顯示不能排除母乳餵養孩童的風險。因此建議使用 Xospata 治療期間以及給予最後一個劑量後至少兩個月應停止授乳。

本函並未能完整說明使用 Xospata 的相關風險。隨函附上藥品仿單及用藥指南。若有任何疑問，或欲獲取更詳細的資訊，請撥打(02) 2507-5799 聯絡台灣安斯泰來製藥股份有限公司醫學事務部門。

通報不良事件

在此提醒醫療照護專業人員若發現任何疑似使用 Xospata 有關的不良反應必須主動通報台灣安斯泰來製藥股份有限公司及衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心。

- 請撥打(02) 2507-5799 或透過 tw-safety@tw.astellas.com 聯絡台灣安斯泰來製藥。
- 請撥打(02) 2396-0100 或透過 <https://adr.fda.gov.tw> 向衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心通報副作用。

敬祝 醫安

醫學事務部部長
台灣安斯泰來製藥股份有限公司

用藥指南
適加坦® 膜衣錠 40 毫克
(Gilteritinib fumarate)

開始服用本藥前請詳閱本用藥指南，因為其中包含重要資訊。

- 請保存這張用藥指南。您可能需要重複閱讀。
- 如果您還有其他問題，請諮詢您的醫師、藥師或護理師。
- 本藥是專為您的病情所開立的處方，請勿給他人使用。即使他人病徵與您相同也可能造成傷害。
- 如果您出現任何副作用請告知您的醫師、藥師或護理師；這包括本用藥指南未列出任何可能的副作用。請參見第 4 節——可能的副作用。

本用藥指南內容為何

1. 適加坦是什麼藥物，用途為何
2. 服用適加坦前您需要知道些什麼
3. 如何服用適加坦
4. 可能的副作用
5. 如何儲存適加坦
6. 包裝內容和其他適加坦資訊

1. 適加坦是什麼藥物，用途為何

適加坦是什麼藥物

適加坦屬於一類稱為蛋白激酶抑制劑(protein kinase inhibitors)的癌症藥品，它含有活性物質 gilteritinib。

適加坦的用途為何

適加坦用於治療成人急性骨髓性白血病 (AML)，此為白血球癌症的一種。當病人的 AML 與 FLT3 基因變異有關，且病人的疾病復發或經先前的治療後沒有好轉時，會使用適加坦。

適加坦如何發揮作用

AML 病人會產生大量異常的白血球。Gilteritinib 會阻斷異常細胞增殖和生長所需的某些酶 (激酶) 的作用，從而阻止癌症的生長。

2. 服用適加坦前您需要知道些什麼

不可服用適加坦

- 如果您對 gilteritinib fumarate 或本藥其他任何成分過敏 (列於第 6 節——包裝內容和其他適加坦資訊)。

警告和注意事項

立即告知您的醫師、藥師或護理師：

- 如果您有下列任何症狀：發燒、呼吸困難、皮疹、頭暈或頭昏眼花、體重快速增加、手臂或腿部腫脹；這些可能是分化症候群的症狀 (請參見第 4 節——可能的副

作用)。這症狀可能從開始適加坦治療的第一天，直至治療的前 3 個月間的任何時間都有可能發生分化症候群。如果發生這種情況您的醫師會監測您的情況並且可能會用藥治療，也可能會暫停適加坦治療直至症狀減少。

- 如果您有癲癇發作，或一些快速惡化的症狀如頭痛、警覺性下降、精神紊亂、視力模糊或其他視力問題；這些可能是可逆性後腦病變症候群（PRES）的病徵（請參見第 4 節——可能的副作用）。您的醫師可能會進行測試檢查您是否發生 PRES，如確認您有 PRES 就會停止適加坦治療。

服用適加坦前請告知您的醫師、藥師或護理師：

- 如果您有心律障礙，例如心律不整或者 QT 間期延長的疾病（請參見第 4 節——可能的副作用）。
- 如果您有血中鉀或鎂鹽濃度過低的病史；因為這可能會增加心律異常的風險。
- 如果您出現上腹部和背部劇烈疼痛，噁心和嘔吐；這些可能是胰臟發炎的徵象（胰臟炎）。

適加坦治療期間另外的監測

您的醫師會在適加坦治療前和治療期間定期進行血液檢查，也會在治療前和治療期間定期檢查您的心臟功能。

兒童和青少年

請勿給兒童和 18 歲以下青少年使用適加坦，因為不知道它對這個年齡組是否安全有效。

其他藥物和適加坦

如果您正在服用、最近服用過或可能會服用其他藥物，請告訴您的醫師、藥師或護理師。適加坦可能會影響這些藥物的作用方式，或這些藥物也可能會影響適加坦的作用。

特別要告知您的醫師、藥師或護理師您是否正在服用下列任何藥物：

- 用於治療某些類型癌症的藥物，例如 mitoxantrone 或 methotrexate；
- 用於治療結核病的藥物，例如 rifampicin；
- 用於治療癲癇的藥物，例如 phenytoin；
- 用於治療黴菌感染的藥物，例如 voriconazole、posaconazole 或 itraconazole；
- 用於治療細菌感染的藥物，例如 erythromycin、clarithromycin 或 azithromycin；
- 用於治療高血壓的藥物，例如 captopril 或 carvedilol；
- 用於治療高血糖的藥物，例如 metformin；
- 用於降低膽固醇水平的藥物，例如 rosuvastatin；
- 用於治療人類免疫缺乏病毒（HIV）感染的藥物，例如 ritonavir；
- 用於治療憂鬱症的藥物，例如 escitalopram、fluoxetine 或 sertraline；
- 用於治療心臟問題的藥物，例如 digoxin；
- 用於預防血塊的藥物，例如 dabigatran etexilate；
- 可能會延長 QT 間期的藥物：quinidine, procainamide, ondansetron；
- OCT1 及 BCRP 之受質: metformin, mitoxantrone, rosuvastatin；
- 聖約翰草（也稱為貫葉連翹），用於治療憂鬱症的草藥。

如果您平常有服用這些藥物其中任何一種，則您的醫師可能會在使用適加坦治療期間更改並處方不同的藥物。

懷孕和哺乳

適加坦可能會傷害您腹中的寶寶，因此請勿在懷孕期間使用。服用適加坦的育齡婦女在適加坦治療期間和停用適加坦後至少 6 個月應採用有效的避孕方法。如果您使用荷爾蒙避孕藥，還必須同時使用保險套或子宮帽等阻隔式避孕方法。對於伴侶為育齡者而需服用適加坦的男士，在適加坦治療期間和停用適加坦後至少 4 個月應採用有效的避孕方法。

不知道適加坦是否會進入母乳且可能傷害您的寶寶，因此在使用適加坦治療期間及停止治療後至少 2 個月請勿哺乳。

如果您懷孕了、認為您可能已懷孕或計畫懷孕，請在服用本藥物前諮詢您的醫師、藥師或護理師。

駕駛和使用機器

服用適加坦後您可能會覺得頭暈。如果發生這種情況請勿駕駛或使用機器。

3. 如何服用適加坦

務必完全遵照醫師或藥師指示服用本藥物。如果不確定，請向您的醫師或藥師確認。

適加坦是經由口服的錠劑。

您的醫師會告訴您適加坦的服用劑量。建議劑量為 120 毫克（3 錠）每天一次。您的醫師可能會決定增加或降低您的劑量、或暫時中斷治療。請持續按照醫師處方的劑量進行治療。

服用適加坦

- 每天約在同一時間服用一次適加坦。
- 用水整粒吞服。
- 請勿破壞或壓碎藥錠。
- 適加坦可空腹服用或與食物併服。
- 請遵照醫師指示的時間持續服用適加坦。

如果適加坦服用過量

如果您服用超出應服用的藥量，請停止服藥並聯繫您的醫師。

如果您忘記服用適加坦

如果您忘記在平常服藥時間服用適加坦，請在當天盡快服用您的平常劑量，並在第二天平常服藥時間服用您的下一個劑量。不可為了彌補忘記的劑量而一次服用雙倍劑量。

如果停止服用適加坦

除非您的醫師要您停止，否則請勿停止服用本藥物。適加坦的藥效可能會延遲；因此，請按照醫生的指示繼續服用。

如果您對本藥物的使用還有其他疑問，請詢問您的醫師。

4. 可能的副作用

如同所有藥物，本藥物可能會引起副作用；然而並非所有人都會發生。

一些可能會出現且也許會很嚴重的副作用：

- 分化症候群。如果您有以下症狀請立即聯繫您的醫師：發燒、呼吸困難、皮疹、頭暈或頭昏眼花、體重快速增加、手臂或腿部腫脹；這些可能是分化症候群的徵象（可能 10 人中至多會出現 1 人）。
- 可逆性後腦病變症候群（PRES）。如果您有癲癇發作或頭痛快速惡化、精神紊亂或其他視力問題請立即聯繫您的醫師。在用適加坦治療的病人中曾有少數 PRES 這種涉及腦部疾病的報告（可能 100 人中至多會出現 1 人）。
- 心律問題（QT 延長）。如果您的心跳有變化，或者感到頭暈、頭昏眼花或昏倒，請立即聯繫您的醫師。適加坦可能會導致一種被稱為 QT 間期延長的心臟問題（可能 10 人中至多會出現 1 人）。

其他可能的副作用

很常見（可能 10 人中會出現 1 人以上）：

- 腹瀉
- 噁心
- 便秘
- 疲勞
- 由於體液滯留而腫脹（水腫）
- 沒有活力，虛弱（乏力）
- 血液檢查結果異常：血液肌酸磷酸激酶（肌肉或心臟功能的指標）、丙氨酸轉氨酶（ALT）、天門冬氨酸轉氨酶（AST）及／或血液鹼性磷酸酶（肝功能指標）升高。
- 四肢疼痛
- 關節痛
- 肌肉疼痛
- 咳嗽
- 呼吸急促（呼吸困難）
- 頭暈
- 血壓低（低血壓）

常見（可能 10 人中至多會出現 1 人）：

- 心臟周圍積水，嚴重時會降低心臟的泵血能力（心包積液）
- 模糊的不適感，感覺不舒服（不適）

- 嚴重危及生命的過敏反應，例如口、舌、面部和喉嚨腫脹，瘙癢，蕁麻疹 (anaphylactic reaction)
- 肌肉僵硬
- 尿量減少，腿部腫脹 (急性腎損傷的徵象)
- 心臟發炎 (心包炎)
- 心臟衰竭

通報副作用

如果您出現任何副作用請告知您的醫師或藥師，這包括本用藥指南未列出的任何可能的副作用；您也可致電 02-2396-0100 全國藥物不良反應通報系統，或 02-2507-5799 向台灣安斯泰來製藥股份有限公司直接通報副作用。通報副作用可幫助提供更多有關本藥物 (適加坦) 安全性的資訊。

5. 如何儲存適加坦

請將本藥存放在兒童看不見、拿不到的地方。

超過有效期限後請勿使用此藥物，有效期限標明在紙盒和泡殼上。到期日是指該月的最後一天。

存放在原始包裝中以避光。

請勿通過廢水或家戶垃圾丟棄任何藥物。詢問您的藥師如何丟棄您不再使用的藥物；這些措施有助於保護環境。

6. 包裝內容和其他適加坦資訊

適加坦包含什麼

- 有效成分為 gilteritinib fumarate。每粒膜衣錠含有 40 毫克 gilteritinib。
- 其他成分有：D-甘露醇 (D-Mannitol)、羥丙基纖維素 (Hydroxypropylcellulose)、低取代羥丙基纖維素 (Low-Substituted Hydroxypropylcellulose)、硬脂酸鎂 (Magnesium Stearate)、羥丙甲纖維素 (Hypromellose)、滑石 (Talc)、聚乙二醇 (Macrogol)、二氧化鈦 (Titanium Oxide)、黃色氧化鐵 (Yellow Ferric Oxide)。

適加坦的外觀和包裝內容

適加坦膜衣錠(錠)40 毫克是圓形，淺黃色膜衣錠，在同一側壓印公司標誌和「235」。

包裝內容請參考仿單。

藥商：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段 10 號 5 樓

電話：02-2507-5799

版本：XSP-PIL 2409-04

適加坦® 膜衣錠 40 毫克 Xospata® film-coated tablets 40 mg

衛部藥輸字第 027890 號
須由醫師處方使用
版本日期: 2025-06-24
版次: 4

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每一膜衣錠含有 40 毫克 gilteritinib (相當於 44.2 毫克 gilteritinib fumarate)

賦形劑的完整列表請見賦形劑清單。

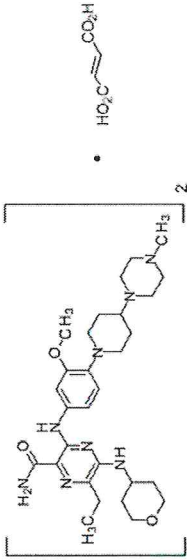
物理化學

非專利藥名 Gilteritinib Fumarate

化學名:

- 2-Pyrazinecarboxamide, 6-ethyl-3-[[[3-methoxy-4-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]phenyl]amino]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]-, (2E)-2-butenedioate (2:1)
- 6-Ethyl-3-[[3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]amino]-5-(oxan-4-ylamino) pyrazine-2-carboxamide hemi-(2E)-but-2-enedioate

結構式:



分子式: $(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 1221.50

描述: Gilteritinib Fumarate 呈淡黃色至黃色粉末或晶體。微溶於水，極微溶於無水乙醇。

1.2 賦形劑

錠劑核心:

D-Mannitol

Hydroxypropylcellulose

Low-Substituted Hydroxypropylcellulose

Magnesium Stearate

膜衣:

Hypromellose

Talc

Macrogol

Titanium Oxide

Yellow Ferric Oxide

1.3 劑型

膜衣錠(錠劑)

1.4 藥品外觀

圓形，淺黃色膜衣錠約 7.1mm，同側壓印公司標誌和「235」。

2. 適應症

適用於治療具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病(R/R AML)成年病人(參見 3. 用法及用量和 10. 藥理特性)。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

Xospata 應由具有抗癌治療經驗的醫師開始治療和監督。

在使用 Xospata 之前，復發或難治性 AML 病人應使用經過驗證的測試確認 FMS 酪氨酸胺激酶 3 (FLT3) 突變(內部串聯重複[Internal tandem duplication, ITD]或酪氨酸胺激酶結構域[Tyrosine kinase domain, TKD])。

病人在異體造血幹細胞移植(HSCT)後，可重新開始 Xospata(見劑量調整之表 1)。

劑量

須由醫師處方使用

Xospata 的建議起始劑量是 120 mg (40 mg 三錠)每天一次。

開始 Xospata 治療之前，治療第 15 天以及治療期間每個月需評估一次血液化學，包括肌酸磷酸激酶(creatin phosphokinase)(參見 5. 警語及注意事項)。

治療以連續治療 28 天為一週期。開始 Xospata 治療之前，治療第一週期的第 8 天和第 15 天，以及隨後連續三個月在每月的治療開始之前應進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。

如果因為任何原因中斷治療(參見劑量調整之表 1)，重新給予病人 Xospata 相同或減低的劑量時，則應在重新用藥後的第 8 天和第 15 天，以及隨後連續三個月在每個月治療開始之前進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查(參見 5. 警語及注意事項和 8. 副作用/不良反應)。

應建議具生育能力的女性在開始 Xospata 治療之前的 7 天內進行懷孕檢測(參見 5. 警語及注意事項, 6.1. 懷孕, 6.2. 哺乳及 6.3. 有生育能力的女性與男性)。

應該持續治療直到病人在臨床上不再因 Xospata 獲益或出現無法耐受的毒性為止。治療反應可能會延遲出現；因此，應考慮以處方劑量持續治療 6 個月，以便有時間產生臨床反應。

若治療 4 週後沒有出現反應，病人未達到完全緩解(CRc)，則當病人可以耐受且臨床上有必要時，可考慮將劑量增加到 200 mg (40 mg 五錠)每天一次。

劑量調整

表 1: 復發或難治性 AML 病人的 Xospata 劑量中斷、減少和停用建議

標準	Xospata 劑量
分化症候群的症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 如果懷疑分化症候群，則應給予皮質類固醇並開始監測血液動力學(參見 5. 警語及注意事項)。 • 開始皮質類固醇治療後，如果嚴重徵象和/或症狀持續 48 小時以上，則中斷 gilteritinib 治療。 • 當徵象和症狀改善至 2 級或更小時，以相同劑量恢復 gilteritinib 治療。 • 停用 gilteritinib。
可逆性後腦病變症候群的症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 中斷 gilteritinib 治療。 • 當 QTcF 間期恢復到基期的 30 msec 內或 ≤480 msec 時，以減低的劑量(80 mg 或 120 mg)^b恢復 gilteritinib 治療。
QTcF 間期 >500 msec	<ul style="list-style-type: none"> • 在第 1 週期第 8 天，ECG 的 QTcF 間期增加了 > 30 msec • 如果在第 9 天用心電圖確認。 • 如果已經確認，則考慮將劑量減至 80 mg。
胰臟炎	<ul style="list-style-type: none"> • 中斷 gilteritinib 治療，直到胰臟炎消退。 • 以減低的劑量(80 mg 或 120 mg)^b恢復 gilteritinib 治療。
其他與治療有關的 3 級或更大的毒性	<ul style="list-style-type: none"> • 中斷 gilteritinib 治療，直到毒性消退或改善至 1 級。 • 以減低的劑量(80 mg 或 120 mg)^b恢復 gilteritinib 治療。
計劃的 HSCT	<ul style="list-style-type: none"> • 在給予 HSCT 調理療法(conditioning regimen)前一週，中斷 gilteritinib 治療。 • 如果移植成功，HSCT 病人沒有 ≥2 級急性移植物抗宿主疾病(GVHD)且處於 CRc，則可在 HSCT 後 30 天恢復治療。

- 1 級為輕度，2 級為中度，3 級為重度，4 級危及生命。
- 每日劑量可從 120 mg 減至 80 mg 或從 200 mg 減至 120 mg。
- CRc 係定義為所有 CR(CR 的定義參見 12. 臨床試驗資料之表 3)，CRp [除了血小板恢復不完全($<100 \times 10^9/L$)以外，達到 CR 的標準]和 CRi(除了血液學恢復不完全，殘餘中性白血球 $<1 \times 10^9/L$ ，伴有或未伴有血小板完全恢復以外，達到 CR 的標準)的緩解率。

用法

Xospata 為口服使用。

Xospata 錠可與或不與食物併服。藥錠應以水整粒吞服，不可咬開或壓碎。

每天應在大約同一時間服用 Xospata。如果錯過劑量或未在正常時間服藥，應在當天儘快補服，次日恢復正常服藥時間。如果在服藥後嘔吐，則不可再服藥，次日恢復正常服藥時間。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

65 歲以上的病人無需調整劑量(參見 11. 藥物動力學特性)。

肝功能不全

輕度(Child-Pugh A 級)或中度(Child-Pugh B 級)肝功能不全病人無需調整劑量。不建議將 Xospata 用於重度(Child-Pugh C 級)肝功能不全病人，因為尚未在該族群中進行安全性和療效評估(參見 11. 藥物動力學特性)。

腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全病人無需調整劑量(參見 5. 警語及注意事項和 11. 藥物動力學特性)。

小兒族群

Xospata 在 18 歲以下孩童中的安全性和有效性尚未確立。

沒有數據。由於體外(*in vitro*)數據顯示與 5HT_{2a} 受體結合(參見 7. 交互作用中與其他藥品的交互作用和其他形式的交互作用)，因此對未滿 6 個月大病人的心臟發育可能會有影響。

4. 禁忌

對活性物質或賦形劑清單中列出的任何一種賦形劑過敏(參見 1.2 賦形劑)。

5. 警語及注意事項

5.1 警語及注意事項

分化症候群(Differentiation syndrome)

Gilteritinib 曾與分化症候群相關(參見 8. 副作用/不良反應)。分化症候群與骨髓細胞的快速增殖和分化有關，如果不加以治療，可能危及生命或致命。分化症候群的症狀和臨床表現包括發燒、呼吸困難、胸腔積液、心包積液、肺水腫、低血壓、體重迅速增加、周邊水腫、皮疹和腎功能不全。

如果懷疑分化症候群，則應開始皮質類固醇治療同時監測血液流動力學，直至症狀消退。開始使用皮質類固醇後，如果嚴重的徵象和/或症狀持續超過 48 小時，則應中斷 gilteritimb 治療直至症狀和徵象不再嚴重(參見 3. 用法及用量和 8. 副作用/不良反應)。

症狀消退後，皮質類固醇可逐漸減量，應至少服用 3 天。分化症候群的症狀可能會因過早停止皮質類固醇治療而復發。

可逆性後腦病變症候群(posterior reversible encephalopathy syndrome)

曾經有接受 gilteritimb 的病人發生可逆性後腦病變症候群(PRES)的報告(參見 8. 副作用/不良反應)。PRES 是一種罕見的可逆性神經系統疾病，可出現快速發展的症狀，包括顫動發作、頭痛、精神紊亂、視覺和神經功能障礙，伴有或未伴有高血壓和/或神經狀態改變。如果懷疑 PRES，則應通過腦部影像確認，最好是磁振造影(MRI)。建議發生 PRES 的病人停用 gilteritimb (參見 3. 用法及用量和 8. 副作用/不良反應)。

QT 間期延長

Gilteritimb 曾與心室再極化(QT 間期)延長有關(參見 8. 副作用/不良反應和 10.2 藥效藥理特性)。在 gilteritimb 治療的頭三個月內可觀察到 QT 延長。因此，應在開始治療之前，第 1 週期的第 8 天和第 15 天以及隨後三個月在每月的治療開始之前進行心電圖(ECG)檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。有相關心臟病史的病人應小心。低鉀血症或低鎂血症可能會增加 QT 間期延長的風險。因此，應在開始使用 gilteritimb 之前和治療期間矯正低鉀血症和低鎂血症。

對於 QTcF > 500 msec 的病人，應中斷 gilteritimb 治療(參見 3. 用法及用量)。

在 QT 延長事件後，重新使用 gilteritimb 治療的決定應基於對於利益與風險的仔細權衡。如果以減低的劑量重新使用 gilteritimb，則應在用藥第 8 天和第 15 天和隨後三個月在每月的治療開始前進行 ECG 檢查，後續每三個月進行一次心電圖檢查。在臨床試驗中，有 12 位病人的 QTcF > 500 msec。三位病人中斷並重新開始治療，而沒有再發生 QT 延長。

視聽覺

曾經有視聽覺的報告。應評估和監測出現視聽覺徵象和症狀的病人。應中斷 gilteritimb 治療，當視聽覺的徵象和症狀消退後，可以減低的劑量重新使用(參見 3. 用法及用量)。

重度腎功能不全

在患有重度腎功能不全或腎病末期的病人中，Gilteritimb 的暴露量可能會增加。Gilteritimb 給藥期間應密切監測病人的毒性(請參閱 11. 藥物動力學特性)。

交互作用

與 CYP3A4/P-gp 誘導劑併用可能導致 gilteritimb 暴露量減少，因此有缺乏療效的風險。因此，gilteritimb 應避免與強效 CYP3A4/P-gp 誘導劑併用(參見 7. 交互作用中其他藥品對 Xospata 的影響)。

同時處方 gilteritimb 與強效 CYP3A、P-gp 抑制劑和/或抗凝劑蛋白(BCRP)的藥品時，必須謹慎，因為它們可能增加 gilteritimb 的暴露量。應考慮其他不會強烈抑制 CYP3A、P-gp 和/或 BCRP 活性的藥物。在沒有令人滿意的替代療法的情況下，應在授予 gilteritimb 期間密切監測病人的毒性(參見 7. 交互作用中其他藥品對 Xospata 的影響)。

Gilteritimb 可能降低以 5HT_{2A} 受體或 sigma 非特異性受體為標靶的藥品的作用。因此，gilteritimb 應避免與這些產品併用，除非認為對病人照護有其必要(參見 7. 交互作用中 Xospata 對其他藥品的影響)。

胚胎毒性和避孕

應告知孕婦對胎兒的潛在風險(參見 6.1. 懷孕、6.2. 哺乳、6.3. 有生育能力的女性與男性及 10.3. 臨床前安全性資料)。應建議具有生育能力的女性在開始 gilteritimb 治療之前的 7 天內進行懷孕檢測，並在 gilteritimb 治療期間和停止治療後至少 6 個月使用有效避孕措施。使用荷爾蒙避孕藥的婦女應增加一種阻斷性避孕法。建議其女性伴侶具有生育能力之男性，在治療期間和給予最後一個劑量 gilteritimb 後至少 4 個月使用有效的避孕措施。

5.3 操作機械能力

Gilteritimb 對駕駛和使用機器能力的影響較小。服用 gilteritimb 的病人曾有頭暈的報告，在評估病人駕駛或使用機器的能力時應予以考慮(參見 8. 副作用/不良反應)。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦服用 gilteritimb 會對胎兒造成傷害。沒有或僅有有限孕婦使用 gilteritimb 的數據。大鼠生殖研究顯示，gilteritimb 抑制胎兒生長，引起胚胎死亡和致畸性(參見 10.3. 臨床前安全性資料)。懷孕期間以及有生育能力但未使用有效避孕的婦女不建議使用 gilteritimb。

6.2 哺乳

目前尚不清楚 gilteritimb 或其代謝物是否分泌到人類乳汁中。現有的動物數據顯示，gilteritimb 及其代謝物分泌到哺乳大鼠的乳汁中，並經由乳汁分泌到仔鼠的組織(參見 10.3. 臨床前安全性資料)。

不能排除母乳營養孩童的風險。使用 gilteritimb 治療期間以及給予最後一個劑量後至少兩個月應停止授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

沒有 gilteritimb 對人類生育力影響的數據。

建議有生育能力的女性在開始 gilteritimb 治療之前 7 天做懷孕檢測。建議有生育能力的婦女在治療期間和治療後 6 個月內使用有效的避孕措施(導致懷孕率低於 1%的方法)。目前尚不清楚 gilteritimb 是否會降低荷爾蒙避孕藥的有效性，因此，使用荷爾蒙避孕藥的婦女應增加一種阻斷性避孕法。建議有生育能力的男性在治療期間和給予最後一個劑量 gilteritimb 後至少 4 個月使用有效的避孕措施(參見 5. 警語及注意事項)。

7. 交互作用

Gilteritimb 主要由 CYP3A 酶代謝，其可被許多併用藥品誘導或抑制。

其他藥品對 Xospata 的影響

CYP3A4/P-gp 誘導劑
Xospata 應避免與強效 CYP3A4/P-gp 誘導劑(例如 phenytoin、rifampin 和聖約翰草)併用，因為它們可能降低 gilteritimb 的血漿濃度。在健康受試者中，同時給予 rifampicin (600mg) (強

CYP3A4/P-gp 誘導劑與 gilteritinib 20 mg 單劑量直到穩定狀態，與單獨給予單劑量的 gilteritinib 的受試者相比，gilteritinib 的平均 C_{max} 減少 27%，平均 AUC_{inf} 減少 70% (參見 5. 警語及注意事項)。

CYP3A、P-gp 和/或 BCRP 抑制劑

CYP3A、P-gp 和/或 BCRP 的強效抑制劑(例如 voriconazole、itraconazole、posaconazole、clarithromycin、erythromycin、captopril、carvedilol 和 azithromycin)可能增加 gilteritinib 的血漿濃度。同時給予健康受試者 gilteritinib 10 mg 單劑量與 CYP3A、P-gp 和 BCRP 的強效抑制劑 itraconazole (200 mg 每天一次共 28 天)，相對於單劑量 gilteritinib 的受試者，平均 C_{max} 增加約 20%，平均 AUC_{inf} 增加 2.2 倍。當與 CYP3A、P-gp 和/或 BCRP 的強效抑制劑同時給藥，復發或難治性 AML 病人的 gilteritinib 暴露量增加約 1.5 倍(參見 5. 警語及注意事項)。

Xospata 對其他藥品的影響

Gilteritinib 作為抑制劑或誘導劑

Gilteritinib 在體內不是 CYP3A4 的抑制劑或誘導劑，也不是 MATE1 的抑制劑。在有 FLT3 突變的復發或難治性 AML 病人中，每天給予一次 gilteritinib (300 mg) 治療 15 天後，midazolam (敏感的 CYP3A4 受質) 的藥物動力學沒有受到明顯影響(C_{max} 和 AUC 升高約 10%)。此外，在有 FLT3 突變的復發或難治性 AML 病人中，每天給予一次 gilteritinib (200 mg) 治療 15 天後，cephalexin (敏感的 MATE1 受質) 的藥物動力學沒有受到明顯影響(C_{max} 和 AUC 降低不到 10%)。

可能會延長 QT 間期的藥物：quinidine、procainamide、ondansetron 等。

可能會觀察到對 QTc 延長的額外影響，因為 gilteritinib 和這些類型的藥物都可能延長 QTc 間期。當 gilteritinib 與已知可能會延長 QT 的藥物同時使用時，應採取預防措施。

Gilteritinib 在體內是一種 P-gp、BCRP 和 OCT1 的抑制劑。因為 gilteritinib 在治療劑量下可能會抑制這些轉運蛋白。在以 gilteritinib 與 P-gp (例如 digoxin、dabigatran etexilate)、BCRP (例如 mitoxantrone、rosuvastatin) 和 OCT1 (例如 metformin) 的受質同時給藥時，建議謹慎(參見 11. 藥物動力學特性)。

5HT_{2B} 受體或 sigma 非特異性受體

根據體外數據，gilteritinib 可能會降低以 5HT_{2B} 受體或 sigma 非特異性受體為標靶的藥品的作用(selective serotonin reuptake inhibitors 例如 escitalopram、fluoxetine、sertraline)。Gilteritinib 要避免與這些藥物併用，除非認為對病人照護有其必要。

8. 副作用/ 不良反應

8.1 臨床重要副作用/ 不良反應

不良反應的描述

分化症候群

在臨床研究使用 Xospata 治療的 319 位病人中，有 11 位(3%)經歷了分化症候群。分化症候群與骨髓細胞的快速增殖和分化有關，如果不加以治療，可能危及生命或致命。以 Xospata 治療的病人其分化症候群症狀和臨床表現包括發燒、呼吸困難、胸腔積液、心包積液、肺水腫、低血壓、體重迅速增加、周邊水腫、皮疹和腎功能不全。一些病例伴有急性發熱性嗜中性球皮膚病(acute febrile neutrophilic dermatosis)。分化症候群可在開始 Xospata 治療後 1 天以及直到 82 天發生，而且曾經觀察到伴有或未伴有白血球增多症。在經歷分化症候群的 11 位病人中，有 9 位(82%)在經治療後，或中斷 Xospata 給藥後恢復。有關懷疑分化症候群的建議，(參見 3. 用法及用量和 5. 警語及注意事項)。

PRES

在臨床研究使用 Xospata 治療的 319 位病人中，有 0.6% 經歷了可逆性後腦病變症候群(PRES)。PRES 是一種罕見的可逆性神經系統疾病，可出現快速發展的症狀，包括癱瘓發作、頭痛、精神紊亂、視覺和神經功能障礙，同時伴有或未伴有高血壓。停藥後症狀消退(參見 3. 用法及用量和 5. 警語及注意事項)。

QT 延長

在臨床研究使用 Xospata 120 mg 治療，且有基期後 QTc 值的 317 位病人中，有 4 位病人(1%)經歷了 QTcF > 500 msec。此外，在所有劑量下，有 12 位(2.3%)復發或難治性 AML 病人最大的基期後 QTcF 間期 > 500 msec (參見 3. 用法及用量、5. 警語及注意事項和 10.2 藥效藥理特性)。

8.2 臨床試驗經驗

安全性概況摘要

在 319 位復發或難治性 AML 病人中評估 Xospata 的安全性，這些病人接受至少一劑 120 mg 的 gilteritinib。

Gilteritinib 最常見的藥品不良反應為丙氨酸轉氨酶(ALT)增加(82.1%)、天門冬氨酸轉氨酶(AST)增加(80.6%)、血中鹼性磷酸酶增加(68.7%)、血中肌酸磷酸激酶增加(33.9%)、腹瀉(35.1%)、疲勞(30.4%)、噁心(29.8%)、便秘(28.2%)、咳嗽(28.2%)、周邊水腫(24.1%)、呼吸困難(24.1%)、頭暈(20.4%)、低血壓(17.2%)、四肢疼痛(14.7%)、虛弱(13.8%)、關節痛(12.5%)和肌痛(12.5%)。

最常見的嚴重不良反應是急性腎損傷(6.6%)、腹瀉(4.7%)、ALT 增加(4.1%)、呼吸困難(3.4%)、AST 增加(3.1%)和低血壓(2.8%)。其他具有臨床意義的嚴重不良反應包括分化症候群(2.2%)、心電圖 QT 延長(0.9%)和可逆性後腦病變症候群(0.6%)。

不良反應列表

在臨床試驗觀察到的不良反應按 MedDRA system organ class 和頻率類別列於下方。頻率類別定義如下：非常常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100 至 < 1/10)；不常見(≥ 1/1000 至 < 1/100)；罕見(≥ 1/1000 至 < 1/10000)；非常罕見(< 1/10000)；未知(無法從可用數據估算)。在每個頻率分組中，不良反應依嚴重性遞減的順序列出。

表 2：不良反應

MedDRA system organ class Preferred Term	所有級別 %	≥3 級 %	頻率 類別
免疫系統異常			
過敏反應(Anaphylactic reaction)	1.3	1.3	常見
神經系統異常			
頭暈	20.4	0.3	非常常見
可逆性後腦病變症候群	0.6	0.6	不常見
心臟方面異常			
心電圖 QT 延長	8.8	2.5	常見
心包積液	4.1	0.9	常見
心包炎	1.6	0	常見
心衰竭	1.3	1.3	常見
血管性異常			
低血壓	17.2	7.2	非常常見
呼吸道、胸腔與縱膈異常			
咳嗽	28.2	0.3	非常常見
呼吸困難	24.1	4.4	非常常見
分化症候群	3.4	2.2	常見
腸胃道異常			

腹瀉	35.1	4.1	非常常見
噁心	29.8	1.9	非常常見
便秘	28.2	0.6	非常常見
肝膽系統的異常			
丙氨酸轉氨酶增加*	82.1	12.9	非常常見
天門冬氨酸轉氨酶增加*	80.6	10.3	非常常見
肌肉骨骼和結締組織方面異常			
血中肌酸磷酸激酶增加*	53.9	6.3	非常常見
血中鹼性磷酸酶增加*	68.7	1.6	非常常見
四肢疼痛	14.7	0.6	非常常見
關節痛	12.5	1.3	非常常見
肌痛	12.5	0.3	非常常見
肌肉骨節疼痛	4.1	0.3	常見
腎臟和泌尿系統的異常			
急性腎損傷	6.6	2.2	常見
全身性疾患與投藥部位情況			
疲勞	30.4	3.1	非常常見
周邊水腫	24.1	0.3	非常常見
虛弱	13.8	2.5	非常常見
不適	4.4	0	常見

*頻率是根據中央實驗室數值。

9. 過量

沒有已知的 Xospata 特定解毒劑。如果服用過量，應停止 Xospata 治療。必須密切監測病人的不良反應徵象或症狀，並開始適當的症狀和支持性治療，同時要將預估達 113 小時的長半衰期列入考慮。

10. 藥理特性

藥理學性質

藥物治療分類：抗腫瘤藥，蛋白激酶抑制劑，ATC 碼：L01EX13

10.1 作用機轉

Gilteritinib fumarate 是 FLT3 和 AXL 抑制劑。

Gilteritinib 在外源表現 FLT3(包括 FLT3-ITD、FLT3-D835Y 和 FLT3-ITD-D835Y)的細胞中抑制 FLT3 受體訊息傳遞和增殖，並且在表現 FLT3-ITD 的白血病細胞中誘導細胞凋亡。

10.2 藥效藥理特性

藥效學作用

在接受 gilteritinib 120 mg 的復發或難治性 AML 病人中，依據離體血漿抑制活性(PIA)測定特性分析結果，其顯著(>90%)抑制 FLT3 磷酸化的作用快速(在給予第一劑後 24 小時內)且持久。

QT 間期延長

在 20 mg 至 450 mg 的 gilteritinib 劑量範圍內觀察到，QTcF 相較於基期增加的變化量與濃度相關。給予每天 120 mg 之劑量，在平均穩定狀態 C_{max} (282.0 ng/mL)時，QTcF 相較於基期的預測平均變化為 4.95 msec，單邊 95% CI 上界 = 6.20 msec。

10.3 臨床前安全性資料

在臨床試驗未觀察到，但在與臨床暴露量相似，且可能與臨床用途相關之動物試驗(安全性藥理/重複劑量毒性)觀察到的不良反應如下：

安全性藥理

在給予 30 mg/kg 及更高劑量的 gilteritinib 時，可觀察到大鼠的排尿減少，在給予 100 mg/kg 時則觀察到大鼠排便減少。狗的實驗中觀察到給予 10 mg/kg 及更高劑量的 gilteritinib 時糞便出現潛血，在給予 30 mg/kg gilteritinib 時血鈣濃度降低，在給予 100 mg/kg gilteritinib 時流速增加，以及血鈣濃度增高後減少。這些變化在動物血漿暴露量接近或低於臨床暴露量時觀察到。與這些發現可能的臨床關聯性仍不明。

重複劑量毒性

在大鼠和狗的重複劑量毒性試驗中，毒性的標靶器官有胃腸道(狗發生出血)、淋巴造血系統(淋巴瘤壞死和骨髓細胞減少伴有血液學參數變化)、眼睛(大鼠出現發炎和水晶體混濁；狗出現眼底顏色變化；視網膜空泡)、肺(大鼠出現間質性肺炎；狗出現發炎)、腎(腎小管變化伴有陽性尿液潛血反應)、肝(肝細胞空泡)、膀胱(上皮空泡)、上皮組織(潰瘍和發炎)和磷脂質病變(大鼠的肺和腎)。這些變化在動物血漿暴露量接近或低於臨床暴露量時觀察到。大多數變化的可逆性見現於四週恢復期結束前。與這些發現可能的臨床關聯性仍不明。

基因毒性

Gilteritinib 在體外實驗未見誘導基因突變或染色體畸變。體內微核試驗顯示，gilteritinib 可能會誘導小鼠微核產生。

生殖毒性

在大鼠胚胎-胎兒發育試驗中顯示，gilteritinib 的動物暴露量與臨床暴露量相近時，gilteritinib 會抑制胎兒生長、引起胚胎-胎兒死亡和致畸性。在大鼠實驗中呈現 gilteritinib 的胎盤轉移，導致放射性轉移到胎兒，並與母體血漿中觀察到的相似。

Gilteritinib 會分泌到哺乳大鼠的乳汁中，乳汁中 gilteritinib 的濃度高於母體血漿中的濃度。

Gilteritinib 可經由哺乳乳汁分佈到除了仔鼠大腦之外的不同組織中。

幼齡動物毒性研究

在幼齡大鼠動物毒性試驗中，最小致死劑量(2.5 mg/kg/day)遠低於成鼠的最小致死劑量(20 mg/kg/day)。如同成鼠，胃腸道被認為是標靶器官之一。

11. 藥物動力學特性

吸收

健康自願者和患有復發或難治性 AML 的病人口服 gilteritinib 後，在 t_{max} 中位數約 4 至 6 小時達到最高血漿濃度。根據詳細藥物動力學模型，gilteritinib 為一級吸收，估計吸收速率常數(k_a)為 0.43 h⁻¹，滯滯時間為 0.34 小時。投予 120 mg gilteritinib 每天一次之劑量後，穩定狀態(steady-state)最高血漿濃度($C_{max,ss}$)中位數為 282.0 ng/mL (CV% = 50.8)，24 小時給藥間隔期間血漿濃度曲線下面積(AUC₀₋₂₄)為 6180 ng·h/mL (CV% = 46.4)。每天給藥一次在 15 天內達到穩定狀態血漿濃度，蓄積約 10 倍。

食物影響

在健康成人中，當 gilteritinib 40 mg 單劑量與高脂膳食併服與在禁食狀態服用 gilteritinib 相比，gilteritinib 的 C_{max} 和 AUC 分別降低約 26%和低於 10%。當 gilteritinib 與高脂膳食併服時， t_{max} 中位數延遲 2 小時。

分佈

中央和周邊分佈體積的群體估計值分別為 1092 L 和 1100 L。這些數據顯示 gilteritinib 廣泛分佈在血漿外，這可能顯示廣泛的組織分佈。人類體內血漿蛋白結合率約 90%，gilteritinib 主要與白蛋白結合。

生物轉化

根據體外數據，gilteritinib 主要經由 CYP3A4 代謝。人體內的主要代謝物包括 M17(經由 N 端去硫酸作用和氧化形成)、M16 和 M10(均經由 N 端去硫酸作用形成)，而這些代謝產物也同時在動物試驗觀察得到。這三種代謝物都沒有超過總體原型藥暴露的 10%。代謝物對 FLT3 和 AXL 受體的藥理活性尚未知。

轉運蛋白藥物交互作用

體外實驗證明，gilteritinib 是 P-gp 和 BCRP 的受質。Gilteritinib 在臨床相關濃度時可能會抑制 BCRP、P-gp 和 OCT1(參見 7. 交互作用中與其他藥品的交互作用和其他形式的交互作用)。

排除

投予單劑量的 [¹⁴C]-gilteritinib 後，gilteritinib 主要在糞便中排除，64.5% 的總給藥量在糞便中回收。大約 16.4% 的總給藥量以原型藥和代謝物在尿液中排出。Gilteritinib 血漿濃度以雙指數方式下降，群體平均估計半衰期為 113 小時。根據群體藥物動力學模型，估計擬似清除率(C_{LF})為 14.85 L/h。

線性非線性

一般而言，在復發或難治性 AML 病人中，在 20 mg 至 450 mg 的劑量範圍單劑量和多劑量給藥後，gilteritinib 呈現線性、與劑量成比例的藥物動力學。

特殊族群

進行了一項群體藥物動力學分析來評估內在和外生共變量對 gilteritinib 在復發或難治性 AML 病人中預期暴露量的影響。共變量分析表明年齡(20 歲至 90 歲)和體重(36 公斤至 157 公斤)具有統計學意義；然而，gilteritinib 暴露量的預測變化小於 2 倍。

肝功能不全

在有輕度(Child-Pugh A 級)和中度(Child-Pugh B 級)肝功能不全的受試者中研究肝功能不全對 gilteritinib 藥物動力學的影響。結果顯示，有輕度或中度肝功能不全的受試者未結合的 gilteritinib 暴露量與在肝功能正常的受試者觀察到的結果相當。另外也使用群體藥物動力學模型評估了輕度肝功能不全(如 NCI-ODWG 之定義)對 gilteritinib 暴露量的影響，結果顯示相對於肝功能正常的復發或難治性 AML 典型病人，預測的穩定狀態 gilteritinib 暴露量幾乎沒有差別。

Gilteritinib 尚未在重度肝功能不全病人(Child-Pugh C 級)中進行研究。

腎功能不全

在五名患有重度腎功能不全(CrCl₁₅ - <30 mL/min)的受試者和四名患有腎病末期(CrCl <15 mL/min)的受試者中評估了 gilteritinib 的藥物動力學。與腎功能正常受試者相比，重度腎功能不全或腎病末期受試者觀察到 gilteritinib 的平均 C_{max} 增加了 1.4 倍，平均 AUC_{0-∞} 增加了 1.5 倍 (n=8) (參見 3. 用法及用量和 5. 警語及注意事項)。

12. 臨床試驗資料

臨床療效和安全性 復發或難治性 AML

在活性藥物對照第三期試驗(2215-CL-0301)中評估了療效和安全性。

ADMIRAL 試驗(2215-CL-0301)

ADMIRAL 試驗是針對以 LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay 確認具有 FLT3 突變的復發或難治性 AML 成年病人的第三期開放性、多中心、隨機分配臨床試驗。在該試驗中，371 位病人以 2:1 的比例隨機接受 gilteritinib 或以下任一種救援性化學治療 (gilteritinib 組 247 位，救援性化學治療組 124 位)：

- cytarabine 20 mg 每天二次皮下注射(SC)或靜脈注射(IV) 10天(第1天至第10天) (LoDAC)
- azacitidine 75 mg/m² 每天一次皮下注射或靜脈注射7天(第1天至第7天)
- mitoxantrone 8 mg/m²、etoposide 100 mg/m² 和 cytarabine 1000 mg/m² 每天一次靜脈注射5天(第1天至第5天) (MEC)
- 顆粒性白血球集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)300 mcg/m² 每天一次皮下注射5天(第1天至第5天)，fludarabine 30 mg/m² 每天一次靜脈注射5天(第2天至第6天)，cytarabine 2000 mg/m² 每天一次靜脈注射5天(第2天至第6天)，idarubicin 10 mg/m² 每天一次靜脈注射3天(第2天至第4天) (FLAG-Ida)

納入的病人為在第一線 AML 治療後復發或難治的病人，並對先前的 AML 治療的反應和預選化療(即高強度或低強度)進行分層。雖然該試驗納入有各種 AML 相關細胞遺傳學異常的病人，但排除了患有急性前骨髓細胞白血病(APL)或治療相關(therapy-related)AML 的病人。

在該試驗中，有 16 位病人被隨機分組但未接受治療(gilteritinib 組 1 位，治療組 15 位)。Gilteritinib 以每天 120 mg 的起始劑量口服給藥，直到出現無法接受的毒性或缺乏臨床益處為止。容許減低劑量來處理不良反應，對於在 120 mg 的起始劑量下沒有反應的病人，容許增加劑量。

在預選接受救援性化療的病人中，60.5% 被隨機分配至高強度化療，39.5% 被隨機分配至低強度化療。根據對第一個週期的反應，給予 MEC 和 FLAG-Ida 最多兩個週期，以連續 4 週的週期給予 LoDAC 和 azacitidine，直到出現無法接受的毒性或缺乏臨床益處為止。

兩個治療組之間的人口統計和基期特徵很均衡。隨機分組時的中位年齡在 gilteritinib 組為 62 歲(20 歲至 84 歲)，在救援性化學治療組為 62 歲(19 歲至 85 歲)。在該研究中，42% 的病人在年齡在 65 歲或以上，12% 的病人在 75 歲或以上。54% 的病人在女性。在該研究中，病人大多是白人(59.3%)，27.5% 亞洲人，5.7% 黑人，4% 其他種族，3.5% 不明。大多數病人(83.8%) 的 ECOG 體能狀態評分為 0 或 1 分。病人有以下經確認的突變：僅 FLT3-ITD (88.4%)，僅 FLT3-TKD (8.4%) 或兼有 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD (1.9%)。12% 的病人以前接受過另一種 FLT3 抑制劑治療。大多數病人的 AML 屬細胞遺傳學中等風險(intermediate risk cytogenetics，73%)，10% 病人屬 unfavourable 細胞遺傳學風險，1.3% 病人屬 favourable 細胞遺傳學風險，15.6% 病人細胞遺傳學風險未歸類(unclassified)。

在使用 gilteritinib 治療之前，39.4% 的病人患有原發性難治性 AML，其中大多數病人在經過 1 個週期的化療誘導治療後被歸類為難治性，19.7% 的病人在異體造血幹細胞移植(HSCT)後復發 AML，41% 患有復發 AML 且未做異體 HSCT。

最終分析的主要療效評估指標是意圖治療(ITT)人群中的 OS，從隨機分組日到任何原因死亡進行測量(分析事件數為 261)。隨機分配到 gilteritinib 組的病人與化學治療組相比存活期顯著更長(HR 0.637；95% CI 0.490 - 0.830；單邊 p 值：0.0004)。接受 gilteritinib 治療的病人中位 OS 為 9.3 個月，接受化學治療的病人為 5.6 個月。完全緩解(CR)完全緩解合併部分血液學恢復(CRr)的比率進一步支持了療效(表 3，圖 1)。

表 3：ADMIRAL 試驗復發或難治性 AML 病人的總體存活期和完全緩解

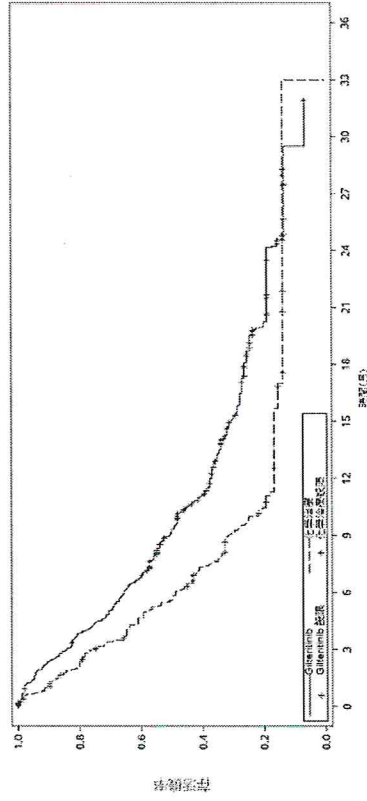
Gilteritinib (N=247)	化學治療 (N=124)

總體存活期		
死亡人數, n (%)	171 (69.2)	90 (72.6)
中位月數(95% CI)	9.3 (7.7, 10.7)	5.6 (4.7, 7.3)
危險比(95% CI)	0.637 (0.490, 0.830)	
p 值(單邊)	0.0004	
1 年存活率, % (95% CI)	37.1 (30.7, 43.6)	16.7 (9.9, 25)
完全緩解		
CR ^a (95% CI) ^b	21.1% (16.1, 26.7)	10.5% (5.7, 17.3)
CRi ^c (95% CI) ^b	13% (9, 17.8)	4.8% (1.8, 10.2)
CR/CRh (95% CI) ^b	34% (28.1, 40.3)	15.3% (9.5, 22.9)

CI: 信賴區間

- CR 的定義是總數中性白血球計數 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ，血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，正常骨髓分化且 $< 5\%$ 芽細胞，必須不依賴紅血球、血小板輸注，而且沒有髓外白血病的證據。
- 使用基於二項分佈的精確方法計算 95% CI 比率。
- CRh 的定義是骨髓芽細胞 $< 5\%$ ，部分血液學恢復絕對嗜中性白血球計數 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，沒有髓外白血病的證據，而且不能被歸類為 CR。

圖 1: ADMIRAL 試驗中總體存活的 Kaplan-Meier 圖



有 5 例死亡與治療無關

Gilteritinib 247

Gilteritinib 205

治療失敗 124

29

13

12

8

7

5

3

1

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

就達到 CR/CRh 的病人來說，達到首次反應的中位時間 gilteritinib 組為 3.7 個月(範圍：0.9 至 10.6 個月)，救援性化學治療組為 1.2 個月(範圍：1 至 2.6 個月)。達到 CR/CRh 最佳反應中位時間為 gilteritinib 組 3.8 個月(範圍：0.9 至 16 個月)，救援性化學治療組 1.2 個月(範圍：1 至 2.6 個月)。

CHRYSLIS 試驗(2215-CL-0101)

支持性第一二期劑量遞增試驗 2215-CL-0101 在聯合劑量組(即 80 mg, 120 mg 或 200 mg)中納入 157 位有 FLT3 突變，接受過 1 種或 >1 種前線治療的 AML 病人；其中 31.2% 的病人接受了 1 種前線治療，而 68.8% 的病人接受了 >1 種前線治療。

在研究 2215-CL-0101 先前接受超過 1 種前線治療的病人中，120 mg 劑量組和聯合劑量組的反應率(CR/CRh)分別為 21.4% 和 15.7%。120 mg 劑量組和聯合劑量組的中位 OS 分別為 7.2 個月和 7.1 個月。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

PVC 鋁箔泡殼片
每盒含有 42 錠膜衣錠(2 片鋁箔泡殼，每片有 21 錠膜衣錠)

13.2 效期

效期標示於外盒。

13.3 儲存條件

儲存於 25°C 以下
為了避光及防潮濕，配藥前請存放在原始包裝中。

13.4 儲存注意事項

儲存注意事項
任何未使用的藥品或廢棄物應按照當地要求處理。

15. 其他

邁加坦® 膜衣錠 40 毫克/衛部藥輸字第 027890 號
Xospata® film-coated tablets 40 mg/ License number 027890
XSP-12409-06

製造廠

Astellas Pharma Inc. Yaizu Technology Center
180 Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司
台北市中山區民生東路三段 10 號 5 樓

